ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 31. szám 2002. augusztus 4.

490 Ft

Cutan paraneoplasiák 1827

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az alsó béltraktus-szűkületek ballonkatéteres tágításának hosszú távú eredményei 1835

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az osteopontin szerepe a microcalcificatiók kialakulásában emlőcarcinomákban 1841

Az életképes myocardium megítélése közvetlenül az akut myocardialis infarctus reperfúziós terápiája után végzett vénás myocardialis kontrasztultrahanggal 1847

KAZUISZTIKA

Pyloromyotomia utáni hányás congenitalis hypertrophiás pylorusstenosisban: inkomplett pyloromyotomia, visszatérő pylorusstenosis vagy gyomorkimeneti obstructio? 1853

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1855

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1866

HÍREK 1869

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

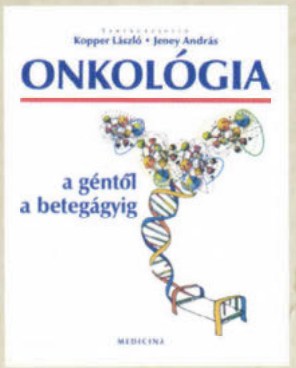


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 31 • 1825–1872 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

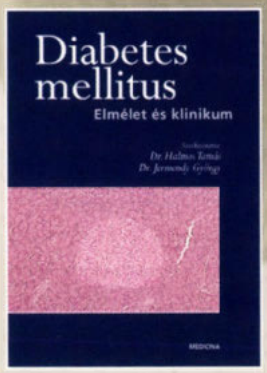
Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

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

Diabetes mellitus
Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



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

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

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

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

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 31. szám – 2002. augusztus 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 31. szám – 2002. augusztus 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

Aug 4., 2002. Volume 143. No. 31.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Cutan paraneoplasiák
Károlyi Zsuzsánna dr. 1827

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az alsó béltraktus-szűkületek ballonkatéteres tágításának hosszú távú eredményei
Solt Jenő dr., Hertelendi Ágnes dr., Szilágyi Károly dr. 1835

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az osteopontin szerepe a microcalcificatiók kialakulásában emlőcarcinomákban
Tőkés Anna-Mária dr., Krausz Judit dr., Kulka Janina dr., Jäckel Márta dr., Kádár Anna dr. 1841

Az életképes myocardium megítélése közvetlenül az akut myocardialis infarctus reperfúziós terápiája után végzett vénás myocardialis kontrasztultrahanggal
Andrássy Péter dr., Marzenna Zielinska dr., Christian Firschke dr. 1847

KAZUISZTIKA

Pyloromyotomia utáni hányás congenitalis hypertrophiás pylorusstenosisban: inkomplett pyloromyotomia, visszatérő pylorusstenosis vagy gyomorkimeneti obstructio?
Fathi Khaled dr., Pintér András dr., Farkas András dr. 1853

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1855

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1866

HÍREK 1869

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1870

OH-QUIZ 1871

Cutan paraneoplastic dermatoses
Károlyi, Zs. 1827

CLINICAL STUDIES

Balloon catheter dilatation of the lower gastrointestinal tract stenoses: long term results
Solt, J., Hertelendi, Á., Szilágyi, K. 1835

ORIGINAL ARTICLES

Role of osteopontin in the formation of microcalcifications in breast carcinomas
Tőkés, A. M., Krausz, J., Kulka, J., Jäckel, M., Kádár, A. 1841

Detection of myocardial viability with venous contrast echocardiography immediately after reperfusion in patients with acute myocardial infarction
Andrássy, P., Zielinska, M., Firschke, Ch. 1847

CASE REPORTS

Emesis following pyloromyotomy in congenital hypertrophic pyloric stenosis: incomplet pyloromyotomy, recurring pyloric stenosis or obstruction in the gastic outlet
Khaled, F., Pintér, A., Farkas, A. 1853

FROM THE LITERATURE 1855

LETTERS TO THE EDITOR 1866

NEWS 1869

OH-QUIZ 1871

Cutan paraneoplasiák

Károlyi Zsuzsánna dr.

Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc
(osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsánna dr.)

A paraneoplasiás dermatosisok belső szervi malignus folyamatok fontos cutan markerei. Olyan heterogén bőrbetegségek, melyek kialakulásában a tumor által indukált immunológiai tényezőknek, hormonoknak, metabolikus elváltozásoknak és epidermális növekedési faktoroknak lehet szerepe. A cutan paraneoplasiák gyakran jelzik a háttérben álló daganat típusát, lokalizációját és annak prognózisát. A bőrbetegség és a tumor lefolyása általában párhuzamos, azaz a bőrjelenség visszafejlődik a daganat eltávolítását követően, illetve visszatér annak kiújulásakor. Hét, ritkán előforduló obligát paraneoplasiás dermatosis ismert, melyeknél a bőrjelenség és a neoplasma kapcsolódásának valószínűsége csaknem 100%-os. A fakultatív paraneoplasiák ismertebb bőrbetegségek, spektrumuk szélesebb, a tumorhoz való társulásuk 3–30% gyakoriságú. A szerző áttekintést ad a fontosabb cutan paraneoplasiák klinikai jellemzőiről, etiopatogenezisről és gyakoribb tumortársulásairól.

Kulcsszavak: paraneoplasiás dermatosis, obligát paraneoplasiák, fakultatív paraneoplasiák

Paraneoplastic dermatoses. Paraneoplastic dermatoses are important cutaneous markers of internal malignancies. They form a heterogenous group of skin diseases, where tumor induced immunologic factors, hormones, metabolic disorders and epidermal growth factor may play a role in the onset of the symptoms. The paraneoplastic skin disorder frequently refers to the type, localization and prognosis of the underlying tumor. The course of the tumor and that of the skin disease is generally parallel, wich means that the cutaneous symptoms disappear when the tumor is treated and reappear in case of recurrence or metastasis. Seven rare obligate paraneoplastic dermatoses are known, where the skin marker is associated with neoplasia in almost 100% of the cases. The facultative paraneoplastic dermatoses are more common skin disorders, with a wider spectrum, and they are only associated with tumors in 3-30% of the cases. Authors present an overview of the clinical characteristics, etiopathogenesis and the underlying tumor of the most important paraneoplastic dermatoses.

Key words: paraneoplastic dermatoses, obligate paraneoplastic dermatoses, facultative paraneoplastic dermatoses

A cutan paraneoplasiák olyan ritka, nem metasztatikus bőrjelenségek, melyek malignus visceralis tumorhoz, leukaemiához vagy lymphomához kapcsolódnak. A paraneoplasiás dermatosisok belső szervi daganatok első klinikai jelei lehetnek, felismerésük a daganatok korai diagnózisát és kezelését teszi lehetővé. A cutan paraneoplasiák diagnózisának felállításához az alábbi kritériumok szükségesek: 1. malignus betegség fennállása, 2. a paraneoplasiás bőrjelenség szokatlan terápiarezisztenciája, 3. a tumor és a cutan paraneoplasia párhuzamos lefolyása (50).

A paraneoplasiás dermatosisok jelentősége nagy, mert amellett hogy daganatra utalnak, jelezhetik a háttérben meghúzódó daganat típusát, lokalizációját, annak prognózisát, valamint a kezelés hatékonyságát is (48). Bizonyos paraneoplasiák (például acanthosis nigricans) általában jellegzetes lokalizációjú és típusú tumorokkal (gyomor adenocarcinomája) kapcsolódnak. A daganat eltávolítását követően a bőrtünetek rendszerint visszafejlődnek, recidíva vagy metasztázis esetén ismét fellépnek (34). Természetesen a fenti kritériumok nem igazak abszolút értelemben, hiszen például az autoimmun eredetű cutan paraneoplasiáknál (pl. dermatomyositis) a tünetek néha a tumor eltávolítása után is perzisztálnak.

A cutan paraneoplasiák patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, autoantitestek, granulocytás gyulladásos reakciók, hormonok, metabolikus elváltozások és a daganat által termelt epidermális növekedési faktorok játszhatnak szerepet a bőrtünetek kialakulásában (50). A bőrelváltozások jellegzetesen a daganattal egyidőben lépnek fel, ritkán azonban megelőzhetik, esetleg követhetik annak diagnózisát.

A cutan paraneoplasiák felosztása a bőrbetegség és a tumor együttes előfordulásának gyakoriságán alapul, statisztikailag szignifikáns kapcsolat mutatható ki ugyanis a daganat és a dermatosis között. Az obligát paraneoplasiáknál csaknem 100% valószínűséggel találunk a háttérben tumort. A fakultatív paraneoplasiáknál a kapcsolódás gyakorisága 3–30% *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Obligát cutan paraneoplasiák

Acanthosis nigricans ajakérintettséggel
Tripe palms
Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex-szindróma)
Erythema gyratum repens (Gammel-szindróma)
Hypertrichosis lanuginosa acquisita
Erythema necrolyticum migrans (glukagonoma-szindróma)
Paraneoplasticus pemphigus

Obligát cutan paraneoplasiák

Acanthosis nigricans ajak érintettséggel

Az acanthosis nigricans az egyik legközismertebb paraneoplasias dermatosis annak ellenére, hogy az eseteknek csak kis hányada malignus eredetű. Az acanthosis nigricans gyakori, ártalmatlan rendelle-

nesség elhízott, kreol bőrű egyéneken. Inzulinrezisztens diabetesnek inkább cutan markere, mint belszervi daganatnak (40). Kifejlődését gyógyszerek (szteroidok, ösztrogének, nikotinsav) is indukálhatják. Klinikailag a benignus és malignus forma nem különbözik egymástól. Axillarisan, inguinalisan, a nyak oldalsó részén barnás-szürkés hyperpigmentáció alakul ki *(1. ábra)*, a pigmentált felszínek idővel bársonyossá válnak, szemölcsösen megvastagodnak (32). Szinte kizárólag paraneoplasiás eredetű, ha a tünetek rapidan lépnek fel, és papillomatosus bőrelváltozások jelentkeznek (10, 43) az ajkakon, szemhéjakon, genitalis és analis tájékon (florid cutan papillomatosis). A társuló tumor az esetek 60%-ában a gyomor adenocarcinomája, 30%-ban egyéb gastrointestinalis daganat, 10%-ban más szervek malignus folyamata. A bőrtünetek kiváltásában epidermalis növekedési faktoroknak tulajdonítanak szerepet, melyek vizeletbeni koncentrációja korrelál a primer tumor stádiumával és az acanthosis súlyosságával. Az acanthosis nigricans esetenként egyéb paraneoplasiás bőrtünettel (Leser–Trélat-jel, tripe palms) együtt lép fel (19).



1. ábra: Acanthosis nigricans: barnás-szürkés hyperpigmentáció axillárisan, hátterében a gyomor adenocarcinomája

Tripe palms

Klinikailag a tenyér bőrrajzolatának szokatlan, bársonyos felszínű megvastagodása jellemzi. A bőrredők előmborodnak, a túltengő ujjlécek között mély barázdák alakulnak ki, ezáltal a kép a szarvasmarhák bendőjének (tripe bendő, pacal) mucosájára emlékeztet. Szinte kizárólag férfiakon jelentkezik, az esetek 53%-ában tüdőcarcinomához kapcsolódóan (14, 36). Felléphet acanthosis nigricansszal együtt, ekkor a gyomor adenocarcinomája a gyakoribb tumortársulás. Az irodalomban eddig közel 80 esetet közöltek, a bőrtünetek jelentkezésekor a betegek 40%-ának nem volt ismert a daganata, ezért a tripe palms tüneteinek észlelésekor tumorkutatás elvégzése indokolt elsősorban gyomor- illetve tüdőneoplasma irányában. A betegség etiopatogenezisében transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) oki szerepét vetik fel (17).

Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex-szindróma)

Relatíve tumorspecifikus paraneoplasticus dermatosis. Általában 40 év feletti férfiakon jelentkezik a felső légutak, emésztőrendszer spinocellularis carcinomájához társulóan. A betegek kórelőzményében alkohol- és nikotinabusus szerepel (28, 35). A 117 közölt esetből csupán 8 volt nő, szórványosan egyéb tumortársulásokról (uterus, vulva, thymus, máj, prostata, hólyag) is beszámolnak (8). A jellegzetes bőrtünetek az acrákon lépnek fel. A kéz- és lábujjakon psoriasiform hyperkeratosis alakul ki, rhagadokkal *(2. A ábra)*. A fülkagylókon, orrcsúcson kékes-vörös, hámló erythema látható *(2. B ábra)*. A betegség előrehaladott stádiumában a tünetek centripetálisan a végtagokra is ráterjednek. Gyakori a körömdystrophia. A tumor műtéti eltávolítását követően a bőrtünetek visszafejlődnek, a körömdystrophia azonban perzisztál (11). A betegek 67%-ánál az acrokeratosis diagnózisa megelőzte a daganatét, 15%-ánál a tumor már ismert volt a bőrtünet előtt, 18%-nál egyidejűleg történt a diagnózis (8).

A Bazex-szindróma egyéb paraneoplasiás bőrbetegségekkel, mint Leser–Trélat-jel, akvirált ichthyosis, dermatomyositis vagy generalizált pruritus is társulhat. A betegség etiopatogenezisében valószínűleg immunológiai mechanizmusok játszanak szerepet. A bőrtüneteket a daganatban és normális bőrben meg-





2. ábra: (A) Acrokeratosis paraneoplastica: psoriasiform hyperkeratosis, onychodystrophia a kézujjakon, hátterében larynxcarcinoma. **(B)** Acrokeratosis paraneoplastica: kékes-vörös hámló erythema a fülkagylókon, hátterében larynxcarcinoma

lévő közös antigén által kiváltott celluláris vagy humorális immunreakció váltja ki, de egyesek a tumor által termelt keratinocyta növekedési faktor oki szerepét is felvetik (11).

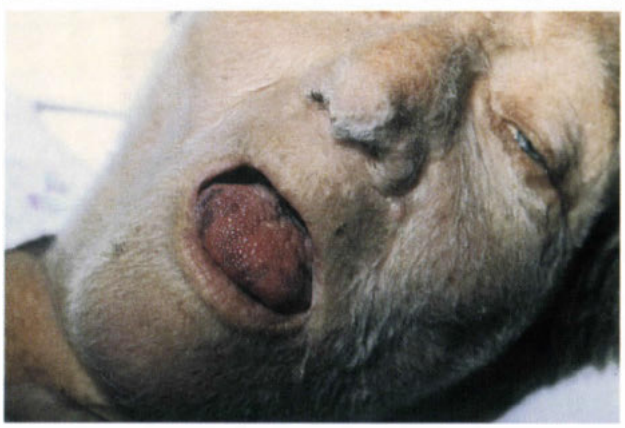
Erythema gyratum repens (Gammel-szindróma)

A betegség első leírása *Gammel* nevéhez fűződik 1952-ből. Az erythema gyratum repensre bizarr, centrifugálisan terjedő, párhuzamos lefutású, hámló, erythemás sávok jellemzőek, melyek a törzsre és hajlatokra lokalizálódnak és a bőrnek faerezethez hasonló megjelenést kölcsönöznek. Egyesek a tüneteket a zebra bőréhez hasonlítják (25). A laesiók esetenként viszketnek, a betegek 10%-ának palmoplantaris keratosisa is van. Az irodalomban 60 paraneoplasiás esetet közöltek. Leggyakrabban bronchus-, emlő- és oesophagusdaganattal hozzák kapcsolatba (20). Belszervi tumorokkal való társulása nem abszolút biztos, 14 tumor nélküli esetről is beszámoltak, amikor is valószínűleg a bőrtünetek megelőzték a neoplasma kialakulását (30). A betegség etiopatogenezisében a daganat által indukált humorális vagy celluláris immunreakció szerepét vetik fel. Ezt a feltételezést támasztja alá az a megfigyelés is, melynek során bronchuscarcinomában szenvedő egyéneknél ugyanolyan granularis IgG- és C3-lerakódást észleltek a bronchusok basalmembránján, mint az érintett bőrben (20).

Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Hypertrichosis lanuginosa acquisita alatt a másodlagos nemi jellegtől független piheszőrzet kiterjedt megerősödését értjük. Nem azonos a hirsutismussal, amikor is nőknél fokozott androgénhatás következtében a férfiakra jellemző szőreloszlás alakul ki. Az akvirált hypertrichosis lanuginosa nagyon ritka, de fontos tumorspecifikus jel (6, 27). Első leírása óta (Turner, 1865) a világirodalomban eddig csak kb. 55 esetet közöltek. Először az arcon, fülkagylókon, később a törzsön és végtagokon is 0,5–3 cm hosszúságú puha, szürkésfehér, bolyhos szőrzet alakul ki. Az esetek felében a hypertrichosist jellegzetes nyelvelváltozások (papulosus glossitis) és glossodynia kisérik *(3. ábra). A betegség nőkben háromszor gyakrabban* fordul elő (4). Legtöbbször tüdő- vagy coloncarcinomához társulva írták le. Differenciáldiagnosztikai szempontból el kell különíteni az idegrendszeri betegségekben (fejsérülés, sclerosis multiplex, encephalitis, anorexia nervosa), különböző fehérjehiányos állapotokban, valamint erythropoeticus és hepaticus porphyriában fellépő hypertrichosisoktól, továbbá iatrogén, gyógyszerek (minoxidil, streptomycin, penicillamin, glucocorticoid, phenytoin, cyclosporin-A, psoralen, interferon-alpha) okozta fokozott szőrnövekedéstől (27).

A betegség etiopatogenezise ismeretlen, egyes szerzők a tumor által termelt peptidhormonok oki szerepét vetik fel (38).



3. ábra: Hypertrichosis lanuginosa acquisita: szürkés-fehér lanugo szőrzet az arcon, papulosus glossitis, hátterében pancreascarcinoma

Erythema necrolyticum migrans (glucagonoma szindróma)

A betegséget elöször *Becker és mtsai* írták le 1942-ben, azóta az irodalomban közel 400 esetet közöltek. A bizarr, anularis-serpiginosus, részben erosiv bőrtünetek általában 45–65 év közötti nőkön lépnek fel az alsó végtagokon, inguinalis régióban, alkalmanként az egész kültakarón. Fájdalmas glossitis, stomatitis, perianalis és genitalis laesiók, körömdystrophia előfordulhatnak. A bőrfolyamat hátterében glukagont termelő pancreas-szigetsejtes tumor (glucagonoma) áll. Diagnosztikus az erősen emelkedett szérumglukagonszint, melynek következtében krónikus hasmenés, fogyás, cachexia és diabetes lép fel. A betegek 10–30%-ánál thromboemboliás szövődmények, pszichiátriai történések is jelentkeznek (12). A bőrlaesiók kialakulásának pontos oka még nem ismert, a katabolikus anyagcsere-állapottal járó alacsony aminosav- és esszenciális zsírsav szint, valamint a cinkmetabolizmus zavara minden bizonnyal szerepet játszhat kialakulásukban. A daganat műtéti eltávolítását követően a bőrtünetek jellegzetesen visszafejlődnek. A diagnózis felállítása azonban gyakran késik, az esetek kb. felében már egyéb szervi metasztázisok is kimutathatók (1).

Leírtak erythema necrolyticum migrans-szerű bőrtüneteket glucagonoma nélkül, normális plazmaglukagonszinttel (pseudoglucagonoma szindróma) májműködési zavarban, C-vírus-hepatitisben, pancreatitisben, gyulladásos bélbetegségben szenvedő egyéneken, valamint heroinabusus során (45). Közöltek intravénás glukagon kezelés után kialakuló iatrogen necrolyticus migráló erythemát is (37).

Paraneoplasticus pemphigus

A paraneoplasticus pemphigus hematológiai daganatokhoz (lymphoma, leukaemia, Castelman-tumor) társuló autoimmun hólyagos bőrbetegség. Önálló kórképként először *Anhalt* írta le 1990-ben (3). A betegségre fájdalmas, erosiv nyálkahártyatünetek *(4. ábra)*, valamint polimorf bőrlaesiók jellemzőek, melyek erythema exsudativum multiforméra, lichenre, szisztémás lupus erythematodesre, esetleg bullosus autoimmun betegségre emlékeztetnek. A paraneo-



4. ábra: Paraneoplasticus pemphigus: erosív szájnyálkahártya tünetek, conjunctivitis, hátterében krónikus lymphoid leukaemia

plasticus pemphigus prognózisa rossz, feltűnő az immunszuppresszív szerek iránti kifejezett terápiarezisztencia. A betegséget a polimorf bőrtünetek miatt gyakran tévesen diagnosztizálják. A nyálkahártyalaesiók súlyosak, mélyre terjednek, gyakori a bronchialis érintettség.

A betegség mortalitása csaknem 90%-os. A betegek vérében keringő, a keratinocyták felszínéhez kötődő IgG-típusú ellenanyagok egy nagy molekulasúlyú fehérjekomplexet (250, 230, 210, 190, 170 kD) immunprecipitálnak (2, 29). Hisztológiailag néha intra- és /vagy subepidermalis hólyagképződés észlelhető, mint pemphigus vulgarisban vagy bullosus pemphigoidban. Direkt immunfluoreszcens vizsgálattal részben intra- részben subepidermalis IgG- és C3-lerakódás detektálható. Ez a diagnosztikailag nem egyöntetű, kevert lelet rendkívül jellegzetes a betegségre. Érdekes, hogy a krónikus lymphoid leukaemia és alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphoma kezelésére használatos nukleozidanalóg fludarabine ronthatja vagy provokálhatja a nyálkahártyatüneteket (22). Újabb megfigyelések szerint follicularis non-Hodgkin-lymphomában alkalmazott anti-CD20 monoklonális antitest terápia (Rituximab) hatékony a mucosalis tünetekre (24).

Fakultatív paraneoplasiak

Az irodalomban ez idáig számtalan dermatosist összefüggésbe hoztak malignus betegséggel, a kapcsolat azonban nem minden esetben biztos, illetve bizonyított. Főleg az idősebb életkorban előforduló betegségeknél nehéz az ok-okozati összefüggést megállapítani, hiszen a daganat is és a bőrbetegség is gyakoribb ebben az életkorban. Statisztikailag értékelhető esetszám csak a bullosus pemphigoid, dermatomyositis és Leser–Trélat-jel esetében áll rendelkezésünkre. A fakultatív paraneoplasiák csoportjába azon bőrtünetek sorolhatók, melyek viszonylag gyakran, kb. 3–30% valószínűséggel malignus betegséghez társulnak *(2. táblázat)*.

2. táblázat: Gyakoribb fakultatív cutan paraneoplasiák

Bullosus pemphigoid
Dermatomyositis
Leser–Trélat-jel
Sweet-szindróma
Bullosus pyoderma gangraenosum
Erythrodermia
Thrombophlebitis migrans (Trousseau-jel)

Bullosus pemphigoid

A bullosus pemphigoid idősebb betegeken fellépő, autoimmun hólyagos bőrbetegség, melyet erythemás-urticariás alapon ülő petyhüdt falú bullák jellemeznek *(5. ábra)*. A bőrtünetek kezdetben a hajlatokra lokalizálódnak, később az egész kültakaróra ráterjednek. Nyálkahártya-érintettség ritka. Belszervi daganatokkal való kapcsolódását 15–20%-ra becsülik. Kérdés azonban, hogy ez az incidencia magasabb-e, mint az azonos korú átlagpopulációban. Egyes közlemények azt suggalják, hogy nem (7, 33), mások a nyálkahártya-érintettséggel járó hegesedő formákat hozzák inkább kapcsolatba tumorral (21, 31).

Egy életkorkontrollált tanulmány során *Rzany* kétszer olyan magasnak találta a bullosus pemphigoidban szenvedő betegek kockázatát malignus betegség kialakulására, mint az éppen fül-orr-gégészeti osztályon kezelt hasonló életkorú betegekét. Különösen magas – 5,6-szoros – kockázatot észleltek bullosus pemphigoidban szenvedő nőbetegek körében a bullosus pemphigoidban nem szenvedőkkel összehasonlítva (41). Speciális tumorasszociáció nem ismert. Azoknál a betegeknél, akik rosszul reagálnak a kezelésre, mindenképpen gondolni kell paraneoplasiás eredetre.



5. ábra: Bullosus pemphigoid: hyperaemias alapon ülő feszes falú bullák inguinalisan, hátterében prostatacarcinoma

Dermatomyositis

A felnőttkori dermatomyositisek 15–35%-a paraneoplasiás eredetű. Klinikailag a paraneoplasiás variáns ugyanazokat a tüneteket mutatja, mint a nem paraneoplasiás forma. Jellegzetes a proximalis izmok gyengesége, az arcon és dekoltázsban heliotrop exanthema *(6. ábra)*, kézízületek felett jelentkező ezüstösen hámló, livid plakkok (Gottron-papula), valamint a körömágyi hyperkeratosis.



6. ábra: Dermatomyositis: periorbitalis oedema, hyperaemia a szemhéjakon és orcákon, hátterében oesophaguscarcinoma

Egy 118 esetet feldolgozó tanulmányban a tumor incidenciáját 25%-osnak találták. A paraneoplasiás dermatomyositis gyakrabban fordult elő nőknél, az incidencia 40 éven felül elérte a 40%-ot is. Nőknél gyakori az emlő és a genitálék, férfiaknál a colon, gyomor és felső légutak daganata, de leírták Hodgkin-kórral, Kaposi-sarcomával, myeloid leukaemiával való társulását is (9, 15, 18, 42). Mindennek részben ellentmondani látszik *Chen és munkatársainak* 2001-ben megjelent tanulmánya, mely 143 beteg adatát dolgozta fel. Belszervi daganatot csupán 13%-ban észleltek. A nasopharyngealis carcinomák voltak a leggyakoribbak. A daganat kialakulásának prediktív faktoraként a szerzők a 45 éven felüli életkort és a férfi nemet jelölték meg (13).

A paraneoplasiás dermatomyositis patogenezisében tumor indukálta, később azonban önállóan perzisztáló autoimmun reakció áll. Néhány daganatnak közös antigéndeterminánsai vannak a bőrrel és izomzattal, az immunválasz ezen szövetek ellen irányul. A daganat eltávolítása után a myopathia általában javul, a dermatitis azonban gyakran megmarad. Hasonlóan egyéb paraneoplasiás dermatosisokhoz, ha nincs kielégítő terápiás válasz, gondolni kell paraneoplasiás eredetre.

Leser-Trélat jel

Az irodalomban Leser–Trélat-jelnek nevezik a hirtelen, eruptiv módon fellépő seborrhoeás keratosisokat *(7. ábra)*, melyekhez járulékos gyulladásos jelek, alkalmanként viszketés társulnak (44). A tüneteket gyakran egyéb paraneoplasiás jelenségek is, mint acanthosis nigricans, Cowden-betegség, akvirált hypertrichosis lanuginosa és florid cutan papillomatosis kísérik. A folyamat kialakulásában a tumor által termelt epidermalis növekedési faktoroknak (TGF-alfa) tulajdonítanak szerepet, melyek fokozzák a keratinocyták differenciálódását a bőr felső epidermalis rétegében. Leser–Trélat-jellel kísért melanomás beteg vizeletéből nagy mennyiségű TGF-alfát mutattak ki. A melanoma eltávolítása után a TGF-alfa-szint normálértékre esett vissza (19). A Leser–Trélat-jel az esetek több mint 50%-ában adenocarcinomával (gyomor, emlő, colon/rectum) kapcsolatban lép fel (23).



7. ábra: Leser–Trélat-jel: számtalan barnás-szürkés verrucosus felszínű növedék a háton, hátterében vesecarcinoma

Több szerző is kétségbe vonja a Leser–Trélat-jelet, mint paraneoplasiás tünetet (39). Valóban a seborrhoeás keratosisok is és a belszervi daganatok is gyakoriak idős korban, párhuzamos lefolyásuk valószínűleg nem is ritka. Sok idős egyénen van nagyszámú seborrhoeás keratosis, anélkül, hogy ennek paraneoplasiás jelentősége lenne. Ezért ennek a paraneoplasiás tünetnek a megerősítésére még újabb kontrollált tanulmányok elvégzésére van szükség.

Sweet-szindróma (akut lázas neutrophil dermatosis)

A Sweet-szindróma a neutrophil dermatosisok csoportjába tartozó bőrbetegség, mely az esetek 15–20%-ában paraneoplasiás eredetű. Láz, arthralgia és perifériás leukocytosis mellett fájdalmas, élénkvörös, szabálytalan alakú plakkok jellemzik, esetenként nagy recidívakészséggel. A betegség túlnyomórészt középkorú nőkön fordul elő, a bőrtünetek gyakori lokalizációja az arc, nyak, felső végtagok (46,48). A paraneoplasias Sweet-szindróma általában malignus hematológiai betegségekhez (myeloid leukaemia, myelodysplasias szindróma) társul (47), de solid tumorokkal kapcsolatban is leírták (26). Megfigyelték kifejlődését coloniastimuláló faktor adását követően is (49). Valószínűleg leukocytotrop citokinek felszabadulása váltja ki a bőrtüneteket.

Pyoderma gangraenosum

A pyoderma gangraenosum necrotizáló, destruktív gyulladásos bőrbetegség. Rendszerint erythemás csomóval, pustulával-bullával kezdődik, mely gyor-



8. ábra: Pyoderma gangraenosum: felületes ulceratio a lábszár feszítő felszínén, hátterében non-Hodgkin-lymphoma

san szétesik és hyperaemias udvarral övezett, karéjos szélű fekéllyé alakul. A paraneoplasiás pyoderma gangraenosumra jellemző a felszínes, bullosus megjelenés *(8. ábra)*. Túlnyomórészt hematológiai neoplasiákhoz (lymphoid, myeloid leukaemia, myeloma multiplex) társul, az esetek kétharmadában megelőzi a haemoblastosist (5, 16). A myeloproliferativ betegségekhez társuló bullosus pyoderma gangraenosum általában rossz prognózist jelent, a betegek jelentős része egy éven belül meghal.

A betegség etiopatogenezisében, hasonlóan a Sweet-szindrómához, leukocytotrop citokineknek lehet szerepe.

Erythrodermia

Erythrodermia az egész kültakaróra kirejedő erythema, hámlás és beszűrtség *(9. ábra)*. Az erythrodermiák mintegy 10%-a paraneoplasiás eredetű. Leírták tüdő-, prostata-, colorectalis, máj- és pancreasdaganat, valamint leukaemia kapcsán (48).



9. ábra: Erythrodermia: a hát bőre hyperaemias, infiltrált, finoman hámló, hátterében a tüdő adenocarcinomája

Thrombophlebitis migrans (Trousseau jel)

A betegséget változatos testtájakon fellépő multiplex phlebitisek jellemzik. Oka intravascularis hypercoagulatio. A folyamat anticoagulans kezelésre rosszul reagál. Leggyakrabban pancreas- és tüdőtumorral kapcsolatban észlelik (48).

Kazuisztikailag a fentieken kívül még számtalan bőrbetegséget (linearis IgA-dermatosis, Grover-kór, cutis verticis gyrata, erythema anulare centrifugum, akvirált ichthyosis, szubakut cutan lupus erythematodes, herpes zoster stb.) közöltek belső szervi daganatokhoz társulóan. Jelen felsorolásba csak a biztosan paraneoplasiás dermatosisokat vontuk be, melyeknél indokolt lehet célzott tumorkutatást végezni. A gondos anamnézis és fizikális vizsgálat mellett rutin laboratóriumi vizsgálat, székletvizsgálat okkult vérzés kimutatására, mellkas-röntgenvizsgálat, hasi ultrahangvizsgálat, nőgyógyászati, urológiai vizsgálat és bizonyos tumormarker-vizsgálatok elvégzése ajánlott.

Összefoglalva a cutan paraneoplasiák a belszervi daganatok fontos markerei. Felismerésük a háttérben álló malignus folyamat korai diagnosztizálását és kezelését teszi lehetővé, ezért fontos a bőrjelenségek ismerete a klinikus számára. Minden szokatlan, nem egyértelműen besorolható, terápiarezisztens bőrfolyamat esetén gondolni kell paraneoplasiás eredetre.

IRODALOM: 1. *Alkemade, J. A.,van Tongeren, J. H., van Haelst, U. J. és mtsai:* Delayed diagnosis of glucagonoma syndrome. Clin. Exp. Dermatol., 1999, *24,* 455-457. – 2. *Allen, C. M., Camisa, C.:* Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. Oral Disease, 2000, *6,* 208-214. – 3. *Anhalt, G. J.:* Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N. Engl. Med., 1990, *323,* 1729-1735. – 4. *Bauer, H. I., Kaatz, M., Elsner, P.:* Umschriebene hypertrichosis lanuginosa bei akuter myeloischer Leukaemie. Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126,* 845-846. – 5. *Beele, H., Verhaeghe, E., Stockman, A. és mtsai:* Pyoderma gangraenosum as an early revelator of acut leukaemia. Dermatology, 2000, *200,* 176-178. – 6. *Bégány, Á., Nagy-Vezekényi, K.:* Hypertrichosis lanuginosa acquisita. Acta. Derm. Venereol. (Stockh) 1992, *72,* 18-19. – 7. *Blum, A.:* Bullöser Pemphigoid als paraneoplastisches Syndrom. Hautarzt, 1997, *48,* 834-837. – 8. *Bolognia, J. L., Brener, Y. P., Cooper, D. L.:* Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) An analytic review. Medicine, 1991, *70,* 269-280. – 9. *Bonnetblanc, J. M., Bernard, P., Fayol, J.:* Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. Dermatologica, 1990, *180,* 212-216. – 10. *Bottoni, U., Dianzani, C., Pranteda, G. és mtsai:* Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer. J. Eur. Acad. Dermatol., 2000, *14,* 205-208. – 11. *Buxtorf, K., Hubscher, E., Panizzon, R.:* Bazex syndrome. Dermatology, 2001, *202,* 350-352. – 12. *Chastain, M. A.:* The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. Am. J. Med. Sci., 2001, *321,* 306-320. – 13. *Chen, Y. J., Wu, C. Y., Shen, J. L.:* Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case control study. Br. J. Dermatol., 2001, *144,* 825-831. – 14. *Cohen, P. R., Grossman, M. E., Almeida, L. és mtsa:* Tripe palms and malignancy. J. Clin. Oncology., 1989, *7,* 669-678. – 15. *Cox, N. H., Lawrence, C. M., Langtry, J. A. és mtsai:* Dermatomyositis: disease association and an evaluation of screening investigations for malignancy. Arch. Dermatol., 1990, *126,* 61-65. – 16. *Cuaghman, W., Stern, R., Haynes, H.:* Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders: Atypical forms of pyoderma gangraenosum and Sweet s syndrome, associated with myeloproliferative disorders. J. Am. Acad. Dermatol., 1981, *5,* 32-36. – 17. *Douglas, F., McHenry, P. M., Dagg, J. H. és mtsai:* Elevated levels of epidermal growth factor in a patient with tripe palms. Br. J. Dermatol., 1994, *130,* 686-687. – 18. *Dourmishev, L.*

A.: Dermatomyositis associated with malignancy, 12 case reports. Adv Exp Med Biol., 1999, *455*, 193-199. – 19. *Ellis, D. L., Kafka, S. P., Chow, J. C. és mtsai:* Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons: a possible role for alpha transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. N. Eng. J. Med., 1987, *317*, 1582-1587. – 20. *Eudanks, L. E., McBurney, E., Reed, R.:* Erythema gyratum repens. Am. J. Med. Sci., 2001, *321*, 302-305. – 21. *Gibson, G. E., Daoud, M. S., Pittelkow, M. R.:* Anti-epiligrin (laminin 5) cicatrical pemphigoid and lung carcinoma.: coincidence or association? Br. J. Dermatol., 1997, *137*, 780-782. – 22. *Gooptu, C., Littlewood, T. J., Frith, P. és mtsa:* Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine. Br. J. Dermatol., 2001, *144*, 1255-1261. – 23. *Heaphy, M. R., Millns, J. L., Schroeter A. L.:* The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. J. Am. Acad. Dermatol., 2000, *43*, 386-390. – 24. *Heizmann, M., Itin, P., Wernli, M. és mtsai:* Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with Rituximab. Report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. Am. J. Hematol., 2001, *66*, 142-144. – 25. *Hochedez, P., Vasseur, E., Staroz, F. és mtsai:* Subacute cutaneous lupus gyratus repens. Ann. Dermatol. Venerol., 2001, *128*, 244-246. – 26. *Inomata, N., Sasaki, T., Nakajima, H.:* Sweet syndrome with gastric cancer. J. Am. Acad. Dermatol., 1999, *41*, 1033-1034. – 27. *Károlyi, Zs., Erős, N., Bakó, B.:* Hypertrichosis lanuginosa acquisita. Bőrgyógy. Vener. Szle., 1997, *73*, 69-71. – 28. *Károlyi, Zs., Erős, N., Kozma, L.:* Acrokeratosis paraneoplastica Bazex syndroma. Bőrgyógy. Vener. Szle., 2001, *6*, 274-276. – 29. *Kárpáti, S.:* Paraneoplasticus pemphigus. Bőrgyógy. Vener. Szle., 1996, *72*, 131-137. – 30. *Kawakami, T., Saito, R.:* Erythema gyratum repens unassociated with underlying malignancy. J. Dermatol., 1995, *22*, 587-589. – 31. *Lenz, P., Hsu, R., Yee, C. és mtsai:* Vernarbendes Pemphigoid mit autoantikörpern gegen Laminin-5 (Epiligrin) bei einer Patientin mit metastatisierendem Endometriumkarzinom. Hautarzt, 1998, *49*, 31-35. – 32. *Lenzner, U., Ramsauer, J., Petzoldt, W. és mtsa:* Acanthosis nigricans maligna. Hautarzt, 1998, *49*, 41-47. – 33. *Lindelof, B., Islam, N., Eklund, G.:* Pemphigoid and cancer. Arch. Dermatol., 1990, *126*, 68-69. – 34. *McLean, D. I.:* Cutaneous paraneoplastic syndromes. Arch. Dermatol., 1996, *122*, 765-767. – 35. *Milewski, C., Wieland, W.:* Paraneoplastische akrokeratose: Morbus Bazex eine tumorspecifische Dermatose bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich. HNO. 1988, *36*, 158-160. – 36. *Mullans, E. A., Cohen, P. R.:* Tripe palms: a cutaneous paraneoplastic syndrome. South Med. J., 1996, *89*, 626-627. – 37. *Mullans, E. A., Cohen, P. R.:* Iatrogen necrolytic migratory erythema: a case report and review of nonglucagonoma associated necrolytic migratory erythema. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, *38*, 866-873. – 38. *Pilscek, F. H.:* A peptide hormon causing abnormal hair-growth associated with malignancy. Medical Hypotheses., 1995, *45*, 223-224. – 39. *Rampen, F. H. J., Schwengle, L. E. M.:* The sign of Leser-Trélat: Does it exist? J. Am. Acad. Dermatol., 1989, *21*, 50-55. – 40. *Rendon, M. I., Cruz, P. D., Sontheimer, R. D.:* Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. J. Am. Acad. Dermatol., 1989, *21*, 461-469. – 41. *Rzany, B., Danckwardt, C., Jung, M. és mtsai:* Erhöhtes Risiko von Malignomerkrankungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid. Akt. Dermatol., 2000, *26*, 53-59. – 42. *Sigurgeirsson, B., Lindelöf, B., Edhag, O. és mtsai:* Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. N. Engl. J. Med., 1992, *326*, 363-367. – 43. *Schwartz, R. A.:* Florid cutan papillomatosis. Clin. Dermatol., 1993, *11*, 89-91. – 44. *Schwartz, R. A., Newark, M. P. H.:* Sign of Leser-Trélat. J. Am. Acad. Dermatol., 1996, *35*, 88-95. – 45. *Tanner, M., Brasch, J., Christophers, E.:* Erythema necrotisans migrans ohne Glukagonom. Hautarzt., 1994, *45*, 480-483. – 46. *Török, L., Seres, K.:* Akut febrilis neutrophil dermatosis. (Sweet syndroma) Orv. Hetil., 1987, *14*, 721-723. – 47. *Török, L.:* Leukaemiás neutrophil dermatosis. Orv. Hetil., 1999, *140*, 715-718. – 48. *Török, L.:* A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége. Medicina. Budapest, 2001. – 49. *Veres, K.:* Granulocyta colonia stimuláló faktor terápia mellett kialakuló Sweet szindróma. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1059-1061. – 50. *Wolff, H.:* Cutane Paraneoplasien. Hautarzt, 2001, *52*, 159-172.

(Károlyi Zsuzsánna dr., *Miskolc*, Toldi u. 26. 3525)

Modernes Klinikum in der Region Berlin/Brandenburg

Facharzt/ärztin Anästhesie

Das leistungsstarke Klinikum mit mehr als 500 in zwölf klinischen Abteilungen und drei Instituten ist akademisches Lehrkrankenhaus und liegt nur ca. 40 km von Berlin entfernt. In einem Neubau werden in Kürze u.a. zehn Operationssäle und der Bereich Intensivmedizin angesiedelt sein. Gesucht werden vor allem erfahrene Fachärzte und -ärztinnen für Anästhesie, die Interesse an einer langfristigen Zusammenarbeit und einer entwicklungsfähigen Position bei einer attraktiven Vergütung haben. Aber auch junge Ärztinnen und Ärzte mit Interesse an einer deutschen Facharztweiterbildung sind willkommen.

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 per E-Mail unter **gerd.freiwerth@kienbaum.de** Kontakt aufnehmen. Gern können Sie auch gleich Ihre Bewerbungsunterlagen unter Angabe der Kennziffer **0814 032** an **Herrn Gerd Freiwerth, Kienbaum Berlin GmbH, - Executive Consultants-, Grolmanstr. 36, 10623 Berlin, Bundesrepublik Deutschland** senden. Informationen in Ungarn erhalten Sie von Herrn András Sághy unter der Telefonnummer:
(1) 267 0944 oder per E-Mail: **andras.saghy@kienbaum.de**
Äußerste Diskretion und vertrauliche Behandlung werden zugesichert.

Kienbaum
Executive Consultants

Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Österreich, Polen, Schweiz, Tschechien, Ungarn, Brasilien, Singapur, Südafrika

MABTHERA®
RITUXIMAB



Célzott immunterápia

Mabthera®

(rituximab)
koncentrátum infúzióhoz 10 mg/ml
100 mg, 500 mg

Rövidített alkalmazási előirat:

Kvaliatív és kvantitatív összetétel: egy egyszer használatos fiola 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben vagy 500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml-ben (10 mg/ml).

Gyógyszerforma: koncentrátum infúzióhoz.

Terápiás indikációk: a MABTHERA III.-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy második, vagy további kemoterápia utáni kiújulásban lévő follikuláris lymphoma kezelésére szolgál.

Adagolás és beadás módja: ajánlott adagja felnőtt betegeknek 375 mg/m^2 testfelszín, intravénás infúzióban hetente egyszer, négy hétig. A MABTHERA infúziót kórházban kell beadni.

Ellenjavallatok: A MABTHERA ellenjavallt a készítmény bármely komponense, vagy egér fehérje iránti túlérzékenység esetén.

Speciális figyelmeztetések: akikben a keringő malignus sejtek száma nagy, vagy akik tumor terhelése magas, azokat a citokin felszabadulási szindróma nagyobb rizikója miatt csak nagyon nagy gondossággal szabad kezelni.

Gyógyszerkölcsönhatások: jelenleg nincs adat.

Nem kívánatos hatások: láz, borzongás, rigor, kipirulás, angioödéma, hányinger, urticaria/kiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, hányás, tumor fájdalom, vérnyomáscsökkenés, bronchospasmus, citokin felszabadulási szindróma, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, anaphylaxiás reakció, bullás bőrreakciók (egyéb: ld. alkalmazási előirat).

Eltarthatóság, tárolás: 2 év 2-8°C-on. Csomagolás: 2 db 100 mg-os ampulla, 1 db 500 mg-os ampulla.

Gyártja: F. Hoffman - La Roche Ltd., Grenzach-Wyhlen, Germany.

OGYI-T: 8193/01 (100 mg/10 ml), 8194/01 (500 mg/50 ml)

Részletesen ld. alkalmazási előirat!

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

Roche

Az alsó béltractus-szűkületek ballonkatéteres tágításának hosszú távú eredményei

Solt Jenő dr.[1], Hertelendi Ágnes dr.[2] és Szilágyi Károly dr.[3]

Baranya Megyei Kórház, Pécs, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Beró Tamás dr.)[1]
Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Grexa Erzsébet dr.)[2]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Tanszék (igazgató: Kollár Lajos dr.)[3]

Célkitűzés: Az alsó gastrointestinalis tractus benignus szűkületei többnyire műtéti szövődményként, ritkábban egyéb eredetű bélgyulladás következményeként lépnek fel. Reoperációval történő kezelésük technikai nehézséggel és jelentős kockázattal jár. Ennek csökkentésére a szerzők 1985 óta a ballonkatéteres tágítást az alsó gastrointestinalis tractus szűkületeiben is alkalmazzák. *Módszer:* A kolonoszkóppal vezetődrótot, majd röntgen ellenőrzéssel kettős lumenű ballonkatétert, vagy közvetlenül az endoszkóp csatornáján keresztül egy- vagy kétlumenű ballonkatétert vezetnek a stenosisba és azt fokozatosan 12–25 mm átmérőig tágítják. Az alkalmazott nyomás 1,5–3 atm. A tágítás eredményét a ballonon észlelt befűződés csökkenéséből, a tágítást követő kolonoszkópia, esetenként kolonográfia alapján ítélik meg. *Eredmények:* 1985. január és 2001. július között 52 betegben 123 tágítást végeztek. A szűkületet 40 esetben posztoperatív stenosis, ötben Crohn-betegség, kettőben colitis ulcerosa, egyben postirradiatiós, egyben ischaemiás szűkület, háromban anushegesedés okozta. A szűkületek közül 4 az anusra, 40 a rectumra, 7 a colonra és 1 a terminalis ileumra lokalizálódott. A tágítás hatására a stenosisok átlagos átmérője 7,2 (1–14) mm-ről 19,7 (14–25) mm-re nőtt. A tágítás után 52 beteg közül 42-nél jutott át a kolonoszkóp a szűkületen. 17 beteg colostomája közül 11 zárhatóvá vált. Négy beteg subileusos állapota megszűnt, és mind a 3 betegük colocutan fistulája gyorsan gyógyult. Reoperációt 52 beteg közül 16 betegnél javasoltak. Szövődményként egy betegben antibiotikumra szűnő lázas állapotot észleltek. *Következtetés:* Az alsó tractus benignus szűkületeinek ballonkatéteres tágítása hatékony módszer, mely az esetek döntő többségében (69%) hosszú távon is megszüntette az obstructiós tüneteket, ezáltal a sebészeti beavatkozás elkerülhetővé vált.

Kulcsszavak: rectum, vastagbél stenosis, ballonkatéteres tágítás

Balloon catheter dilatation of the lower gastrointestinal tract stenoses: long term results. *Aim:* Benign stenosis of the lower gastrointestinal tract usually develops, due to complication of a surgical intervention or sometimes because of other inflammatory bowel processes. Their reoperation is technically difficult and risky. Therefore the authors use a balloon catheter dilatation in the treatment of lower gastrointestinal tract stenosis since 1985. *Methods:* First a guide wire is passed colonoscopically, then under X- ray control a double lumen balloon catheter, or directly through the channel of the endoscope a single or double lumen balloon catheter is introduced into the stenosis, which is then gradually dilated to 12–25 mm diameter. The applied pressure is 1.5–3 atm. Result of the dilatation can be judged from the decreased indentation of the balloon, and from increased diameter of stenosis at colonoscopic, or sometimes colonographic follow up. *Results:* Between January of 1985 and July of 2001 they performed 123 dilatation on 52 patients. The causes of stenoses were in 40 cases postoperative stenosis, in 5 Crohn disease, in 2 ulcerative colitis, in 1 ischemic stenosis, and in 3 scar of the anus. From all stenosis cases 4 were localised to the anus, 40 to the rectum, 7 to the colon, and 1 to the terminal ileum. Due to the dilatation the average diameter of the stenosis was increased from 7.2 (1–14)mm to 19.7 (14-25)mm. Following the dilatation in 42 patients out of 52 the colonoscope was passed through the stenosis. Colostomas were closed in 11 cases out of 17. In 4 patients the subileus state ceased, and all of our 3 patients colo-cutan fistula healed rapidly. 16 out of 52 patients re-operation was proposed. One patient had fever as complication which was treated with antibiotics. *Conclusions:* Dilatation of benign stenosis of the lower gastrointestinal tract with balloon catheter is an effective method, which in most of the cases (69%) will stop the obstructive symptoms and in the long run therefore surgery can be avoided.

Key words: rectum, colon stenosis, balloon catheter dilatation

Az alsó béltractus szűkületei – mértéküktől függően – hasi puffadást, teltségérzetet, alhasi görcsös fájdalmat, székrekedést, gyakori székelési ingert, székrekedéssel váltakozó hasmenést, vékony székletet, akár ileusra utaló tüneteket is okozhatnak. Az alsó tractusban stenosisról akkor beszélünk, ha a normális kolonoszkóp (átmérő 13–13,6 mm) nem vagy csak nyomással jut át a szűkületen.

Benignus stenosisok többnyire műtétet követően szövődményként, ritkábban egyéb eredetű bélgyulladás (gyulladásos bélbetegség, diverticulitis), ischaemia, irradiáció következményeként lépnek fel.

Megoldása sokáig a reoperáció volt, mely technikai nehézséggel és jelentős kockázattal jár. Ezért a nyelőcső- és a gyomorkimenet-szűkületek sikeres ballonkatéteres tágítása után kézenfekvő volt, hogy az új módszert az alsó béltractus-stenosisaiban is alkalmazzák. 1985-ben hazánkban elsőként kezdtük az alsó tractus stenosisainak ballonkatéteres tágítását. Kezdeti eredményeinket 1988-ban közöltük (24, 25). Az alábbiakban az elmúlt 16 évben szerzett tapasztalatainkról beszámolunk be.

Betegek

Jelen prospektív tanulmányunkban 1985. június és 2001. július között 52 alsó béltractus-stenosisban szenvedő beteg 123 tágításával szerzett tapasztalatainkat összegezzük. Betegeink között 24 férfi és 28 nő volt. Átlagos életkoruk a tágítás időpontjában 59,1 (22–85) év, átlagos követési idejük 5,6 év (2 hó–16 év) volt. Posztoperatív anastomosis-stenosisoknál a műtét és a tágítás között átlagosan 9,3 hónap (1 hó–48 hó) telt el. Betegeink közül 13-nak a resectio és a tágítás között reoperációja is volt. Közülük kettőnél oncotomiát, kettőnél recidív tumor, kettőnél anastomosis-stenosis miatt reresectiót végeztek. Betegeink közül 17-nek volt colostomája. Ez betegeink többségében sebészeti szövődmény, varratelégtelenség tehermentesítésére, kisebb hányadában ileus, subileus átmeneti megoldására szolgált. A stenosist 12 esetben bizonyíthatóan anastomosis-elégtelenség idézte elő. A tágítás megkezdésekor még négy betegnek infraperitonealis letokolt varratelégtelensége és négynek belső fistulája volt, melyet Folley-katéteren vagy szelektív katéterezés során befecskendezett Gastrografinnal (aminotrizoicum natrium, megluminium aminotrizoicum) mutattunk ki. Egy betegnél atraumaticus vezetődróttal igazoltuk a fistula proximalisabb rectumszakaszba való visszajutását, illetve egy másik betegnél a keletkezett üreg pararectalis helyzetét. Ez utóbbit később kontrasztanyagos CT-vizsgálat is megerősítette. A kivizsgálás során néhány colostomás betegnél – annak zárását tervezve – a gyanított anastomosis-stenosis helyett anastomosisinsufficientiát, fistulát derítettünk ki.

A tágítást mind az 52 esetben ballonkatéterrel végeztük. Egy betegnél – mivel nem ment át a kolonoszkóp – ballonkatéteres tágítás után Savary-bougie-tágítás is történt. A stenosisok ok szerinti megoszlását az *1. táblázatban* összegeztük. 52 beteg közül 42-nek (81%) posztoperatív anastomosis-stenosisa volt. Ezek közül 37 a rectum magasságában helyezkedett el *(2. táblázat)*. Gyulladásos bélbetegség mintegy 13,5%-ban fordult elő. A szűkületek helyi megoszlását a *3. táblázatban* foglaltuk össze. Anyagunkban a distalis stenosisok domináltak, melyek döntő többsége infraperitonealis volt.

1. táblázat: A stenosisok ok szerinti megoszlása

A szűkület oka	Betegek száma
Posztoperatív anastomosis-stenosis	40
Crohn-betegség (2 posztop.*)	5
Colitis ulcerosa	2
Posztirradiációs stenosis	1
Ischaemiás stenosis	1
Anushegesedés	3
Összesen	52

* 2-Crohn betegnek anastomosis-stenosisa volt

2. táblázat: Anastomosisstenosisok helyi megoszlása

Lokalizáció	Betegek száma
Recto-sigmoidealis anastomosis	33
Recto-colicus anastomosis	2
Ileo-rectalis anastomosis	2
Colo-colicus anastomosis	5
Összesen	42

3. táblázat: A szűkületek hely szerinti megoszlása

Lokalizáció	Betegek száma
Anus	4
Rectum	40
Colon	7
Terminalis ileum	1
Összesen	52

Módszer

A tágító kezelést mindig alapos anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat és eszközös vizsgálat előzi meg. A malignus folyamat, illetve a recidiva kizárása gyakran így is nehéz feladat, pedig malignus stenosisban a ballonkatéteres tágítástól igazi javulást nem várhatunk, másrészt az időbeli veszteség a beteg számára végzetes lehet. Ezért a vizsgáló számára fontos, hogy értesüljön az előzőleg operált tumor stádiumáról, a műtéti radikalitásról, a műtét utáni szövődményekről, pre-, posztoperatív irradiációról, cytostaticus kezelésről.

Fistula gyanúja esetén az ampullába hólyagkatétert vezetve a kérdéses területet vízoldékony kontrasztanyaggal töltjük fel, mely jól kirajzolja a szűkületet, annak morfológiáját és az esetleges fistulákat is. Ezután végezzük a kolonoszkópiát, melyet biopsziával egészítünk ki. Nemcsak fonalak, kapcsok, varratelégtelenség gyógyulását jelző sarjszövet, varratelégtelenség miatt keletkező fistulanyílás, hanem esetenként a tumor lokális recidívája is látható és hisztológiai módszerrel is igazolható. Gyanús esetben kolonoszkópos célzott fisztulográfia tisztázhatja az anatómiai viszonyokat, és megelőzhetjük, hogy a stenosis helyett tévedésből a fistulát tágítsuk. Az atraumaticus vezetődrót útjának követése is igen hasznos lehet. Amennyiben vizsgálataink tumoros recidívára utalnak, a tágítás helyett műtétet, vagy egyéb kezelést kell választani. Esetenként a lokális recidívát csak a tágítás után vett biopsziás minta vizsgálata igazolja.

Tágítás kivitele

A tágítást – kellő tájékoztatás és előzetes írásbeli beleegyezés után – helyi érzéstelenítés és iv. Dolargan hatása alatt végezzük. Ez a beteg fájdalomcsillapítását és kellő sedatióját egyaránt biztosítja. Különböző típusú egy- és kettős lumenű, 8–25 mm átmérőjű ballonkatétereket használunk (Wilson Cook, William Cook, Microvasive). Kolonoszkóppal atraumaticus vezetődrótot juttattunk a stenosis fölé, majd azt visszahagyva – röntgenellenőrzés alatt – megfelelő átmérőjű, kettős lumenű ballonkatétert vezettünk a stenosisba, melyet a szűkület mértékétől és jellegétől függően fokozatosan tágítunk. A befecskendezett, hígított kontrasztanyag nyomását manometerrel mérjük, mely általában 1,5–3 atm. A tágítás időtartama az effektustól füg-

gően – mely röntgenátvilágítás segítségével kitűnően látszik – általában 2–3 × 2 perc. A tágítást – szükség esetén – 3–4 nap múlva progresszív módon folytatjuk. Fokozatos tágítás után rövidesen endoszkóppal is átjutunk a szűkületen, mely lehetővé teszi a stenosis és a felette levő teljes vastagbélszakasz megtekintését. Ha ritkán distal felől nem lehet a vezetődrótot a stenosison átjuttatni, kolonoszkóppal a colostomán keresztül még sikeres lehet. A tágítást ilyenkor proximal felől, vagy – a stenosis alól a drótot kihúzva – alulról, a szokásos módon végezzük. A tágítást röntgenellenőrzés alatt, ritkábban endoszkópos kontroll mellett is végezhetjük. Magasan fekvő stenosisnál – például a Bauchin-billentyűnél, terminalis ileumban levő Crohn-betegség okozta szűkületnél – egyszerűbb és gyorsabb módszerként a kolonoszkópon átvezetett TTS- (through the scope) ballonkatéterrel végezzük a tágítást. A tágítás után 4 órán át igen szoros observatiót alkalmazunk.

Colostomával tehermentesített, letokolt varratelégtelenség, vagy vakon végződő fistulajárat és anastomosis-stenosis együttes fennállása esetén, láztalan betegnél is indokolt a stenosis óvatos tágítása. A fistula spontán záródása, illetve a varratelégtelenségnél látható szövethiány sarjszövettel való feltelődése, hámosodása ugyanis hosszú ideig tart és további hegesedéssel jár.

Fistula nélküli rövid anastomosis-stenosisnál a tágítás látványosabb, gyorsabb, könnyebben jutunk át a stenosison. A restenosishajlam is kisebb, és az esetleges colostoma is gyorsabban zárható.

Esetismertetés

Egy 75 éves férfi betegnél 1999 novemberében rectumtumor miatt resectiót végeztünk. A bél folytonosságát gépi varrattal, Dixon szerint állítottuk helyre. 2000 februárjában colon descendens tumor miatt subtotalis colectomiát és ileosigmoidalis anastomosist készítettünk. Részleges vastagbél-necrosis miatt a vastagbél-anastomosis resectiója történt, a vastagbelet Hartmann szerint buktattuk és ileostomát készítettünk. 2000. május 15-én az ileostomát zártuk és az ileumból rezervoárt készítve ileorectalis anastomosis készítettünk. Ezt követően hasfali fistulák jelentkeztek, majd subileus lépett fel, melynek hátterében 2001. februárban kolonográfiával *(1. ábra)* és kolonoszkópiával

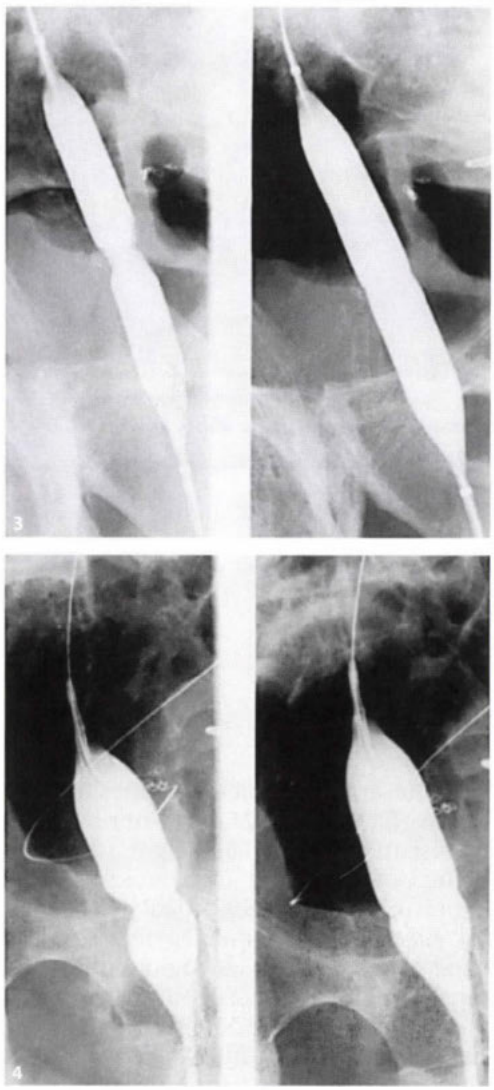


1. ábra: Kolonográfia során a rectum vakon buktatott csonkját és az end to side ileorectalis anastomosis 2 mm átmérőjű stenosisát észleltük

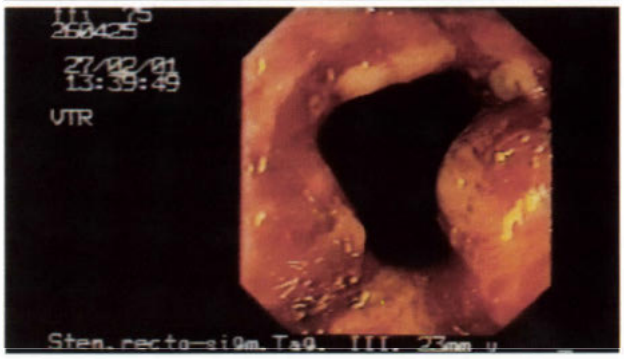


2. ábra: Kolonoszkópia során az anusgyűrűtől számított 10 cm magasságban 2 mm átmérőjű anastomosis-stenosis látszott kevés fibrines lepedékkel

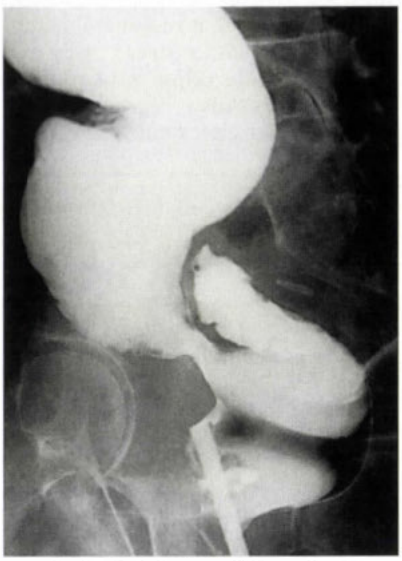
súlyos anastomosis-stenosist mutattunk ki *(2. ábra)*. A rectoileostomiás anastomosis 2 mm átmérőjű stenosisát 3 lépésben 23 mm átmérőig tágítottuk *(3., 4. és 5. ábra)*. Hatására a beteg széklete rendeződött és a hasfali fistulák gyógyultak. Három hónap múlva végzett ellenőrző vizsgálat során az anastomosis enyhe stenosisát észleltük, melyet



3. és 4. ábra: Az ileorectalis anastomosis stenosisának 15 mm és 23 mm átmérőjű ballonkatéterrel történő tágítása. Hatására a szűkület okozta befűződés a ballonokon majdnem eltűnt



5. ábra: Az ileorectalis anastomosis endoszkópos képe közvetlenül a 23 mm átmérőjű ballonkatéterrel végzett tágítás után. A kolonoszkóp akadálytalanul jutott át az anastomosison



6. ábra: A megismételt kolonográfia során 15 mm átmérőjű ileorectalis anastomosis és az ileumból készült rezervoár ábrázolódott

ballonkatéterrel 23 mm átmérőig tágítottuk. 2002. februárban megismételt kolonográfia kellő tágasságú rectoilealis anastomosist ábrázolt *(6. ábra)*. A beteg azóta is panaszmentes.

Eredmények

A tágítás hatására a szűkületek átlagos átmérője 7,3 (1–14) mm-ről 19,7 (14–25) mm-re növekedett. Az 52 stenosisban szenvedő betegben végzett tágítás után 42 betegnél jutott át a kolonoszkóp a stenosison. Tágítás előtt a betegek közül 17-nek colostomája, 3-nak colocutan fistulája, négynek kifejezett subileusos tünetei voltak. A tágítás után 11-ben a colostoma zárhatóvá vált, a fistulák spontán záródtak. A kezelések hatására a betegek hasi teltségérzete, székelési panaszai megszűntek, illetve csökkentek. Három betegnél „steril anastomosis" készítés (side to side + Redon-műtét) után a súlyos stenosist a mucosa elégtelen egybenyitása idézte elő. Ezt tágítással igen könnyen és hatékonyan kezeltük. A kolonoszkópos biopsziás minták hisztológiai vizsgálata 2 esetben lokális recidívát igazolt. 52 beteg közül 16 betegnél (31%) – kettőnél lokál recidíva, hatnál ennek gyanúja, hétnél tágítással megoldhatatlan, heges stenosis, illetve egynél pararectalis üreg miatt – reoperációt javasoltunk. A tágítás után öt Crohn-betegségben szenvedő közül stenosis miatt egy került műtétre. A két colitis ulcerosás betegünknél a szűkület a rectumra és a sigmára localizálódott, náluk Crohn-betegséget igazolni nem lehetett. A kezelési stratégiát kérdéses esetekben sebészeti konzultációt követően alakítottuk ki. A korai stenosist inkább műtéti szövődményként, a varratelégtelenség nélkül jelentkező késői szűkületet inkább tumorrecidívaként értékeltük.

Súlyos komplikáció a tágítás során nem volt. Egy betegnél a tágítás után láz jelentkezett, mely antibiotikus kezelésre megszűnt. Preventív antibiotikus kezelést nem alkalmaztunk. A technikai sikeresség 95%-os volt.

Megbeszélés

A benignus vastagbél-stenosis gyakran varrattechnikai okból, ischaemia miatti varratelégtelenség okozta gyulladás következtében alakul ki. A betegek egy része a korai posztoperatív időszakban reoperáción esett át, mely során sutura, drenázs és többnyire tehermentesítő colostoma készült. Varratelégtelenség és posztoperatív stenosis elülső rectumresectiot (Dixon-műtét) követően a leggyakoribb. Itt a varratelégtelenség gyakori oka a feszülő anastomosis. Dixon-műtét utáni stenosis – a legmodernebb sebészi varrógépek birtokában is – 2–10%-ban fordul elő (12, 19, 28, 31). A hegesedést a posztoperatív besugárzás tovább súlyosbíthatja. A klinikai tünetek nem mutatnak mindig szoros összefüggést a szűkület átmérőjével, de 13 mm-nél már mérsékelt, 9 mm átmérő alatt már kifejezett, passzázszavarra utaló tünetek jelentkeznek (30).

A vastagbél-stenosisok megoldása tradícionálisan elsősorban sebészi feladat volt. A tágítást kezdetben digitálisan, standard kolonoszkóppal, illetve lépcsősen (9) vagy olivával vastagított endoszkóppal, „stricturoscoppal" (20) végezték. Később a vezetődrót használata a Celestin-, Savary-bougie-tágítás (4, 31) biztonságát fokozta. Rövid, főleg posztoperatív stenosisban elektromos (29) vagy lézerbemetszést (16), argon-plazma coagulatiót (31) és különböző módszerek kombinációját (8, 18) is alkalmazták, de igazi előrelépést a ballonkatéteres tágítás jelentett (1, 3, 4, 7, 10, 13–15, 17, 23–26, 30).

Előnyei:

1. radiális irányú tágító erő (szemben a bougienál jelentkező nyíróerővel),
2. könnyen vezethető a szűkületbe,
3. más módszerek számára elérhetetlen esetekben is használható,
4. röntgen és endoszkópos ellenőrzés alatt is végezhető,

5. biztonságos és a beteg számára fokozott kíméletet biztosít.

A ballonkatéteres tágítás benignus stenosisban – főleg posztoperatív anastomosis-stenosisban – igen jó eredménnyel alkalmazható. A szűkület tágítását – komplikációmentes esetben, egyéni mérlegelés alapján – célszerű korán, akár az első hónap végén megkezdeni. A tágítást mindig óvatosan és fokozatosan végezzük. Hatékonysága az alkalmazott ballonátmérőtől, nyomástól, az alapbetegségtől és a kísérő gyulladásos folyamat súlyosságától függ. A két utóbbi elsősorban a restenosisra való hajlamot befolyásolja. Az átmérő növelése azonban nemcsak a tágítás eredményességét, hanem a szövődmények gyakoriságát is növelheti. A tágítás után – amennyiben előzőleg nem történt meg – teljes kolonoszkópiát kell végezni.

Szövődményes esetekben is sikeres lehet a fenti módszer. Colostomával tehermentesített infraperitonealis varratelégtelenség, vagy vakon végződő fistulajárat és anastomosis-stenosis együttes fennálláskor ismételt tágítás biztosíthatja a megfelelő lumenátmérő fenntartását. Közben a varratelégtelenség szövethiánya kötőszövetesen feltelődik, hámosodik, illetve a fistula fokozatosan megrövidül, záródik. Ilyenkor azonban a szűkület körül a szokásosnál tömegesebb hegképződésre kell számítani. Lázas állapot, tályog kialakulásának veszélye miatt a beteg fokozott megfigyelése szükséges. Ha hosszabb szünet utáni ellenőrzéskor a kolonoszkóp már tágítás nélkül is könnyen jut át az anastomosison, a colostomát zárhatjuk.

A ballonkatéteres tágítás terápiás és egyben hasznos diagnosztikus módszer, mely a szűkület súlyosságát és hosszát, a szűkült szakasz és környezetének tágulékonyságát is jelzi. Elősegíti a szűkületen való átjutást és a megfelelő hisztológiai mintavételt.

A vastagbél, végbél műtéte után 4–6 héttel kolonoszkópos vizsgálat, szükség esetén fisztulográfia végzése szükséges, mert ez biztosíthatja a szövődmények, posztoperatív stenosis, tumorresiduum korai felismerését. Ez különösen fontos a colostoma zárása előtt. A betegek gondozása nemcsak a restenosis, a későbbi lokális recidíva, hanem vastagbélpolypus és újabb tumor felismerését is elősegíti. Egy betegünknél a resectiót és tágítást követően 13 évvel – az anastomosis közelében – második tumort mutattunk ki.

Válogatás nélküli beteganyagunkban a tágító kezelés az esetek több mint 2/3-ában (69%) végleges megoldást eredményezett. *Luchtefeld* beteganyagában 28%-ban volt szükség újabb nagyobb hasi műtétre (16). Crohn-betegség okozta stenosisban a ballonos tágítás – irodalmi adatok szerint is – hasznos módszer (6, 8). Utána a műtét az esetek közel 2/3-ában későbbre halasztható (6, 10). A terminalis ileum tuberculosis okozta szűkületében is már sikerrel alkalmazták (5).

A végleges anus praeternaturalisban a folyamatos zacskóviselés életminőséget befolyásoló hatása, anyagi terhei igen jelentősek. Így érthető, hogy a rectumexstirpatiót és az anus praeternaturalist a betegek és az orvosok egyaránt szeretnék elkerülni. A fokozott elvárás miatt a lokális status, szövődmények tisztázása, a talált stenosis megoldása gyakran komoly felelősséget és feladatot jelent. Restenosissal elsősorban aktív gyulladásos folyamat (varratelégtelenség, fistula), vagy lokális recidíva esetén kell számolni. A recidíva azonban gyakran extraluminalisan helyezkedik el, melynek a hegszövettől való elkülönítése hasi UH, intraluminalias UH, CT, MR, PET, biopsziás mintavétel birtokában is gondot jelenthet. Az ismételt vizsgálat segíthet, de az alapbetegség jellege és a jelentős időveszteség miatt reoperációra, reresectióra csak ritkán kerül sor. Malignitás vagy annak gyanúja esetén reoperációt javaslunk. Műtétet kell még végezni, ha a tágítás eredménytelen, reménytelen, vagy a restenosishajlam oly nagy, hogy a beteg jobban jár a sebészi megoldással.

Ballonkatéteres előtágítás segítheti a tumoros szűkület palliatív lézerkezelését (27) és fémprotézis implantatióját. A fémprotézis behelyezésnek kettős célja lehet (2). Egyrészt műtét előtti, ideiglenes dekompressziót eredményezve lehetővé teszi a beteg megfelelő műtéti előkészítését és az elektív, egyszakaszos műtéti megoldást (11), vagy egyéni mérlegelés, döntés alapján – inoperabilis esetekben – tartós palliatív kezelésként szolgál (2, 21, 22).

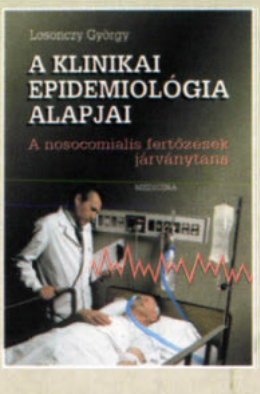
Az alsó béltractus benignus szűkületeivel a klinikumban egyre gyakrabban találkozunk. Amennyiben kezelésében a ballonkatéteres tágítás és egyéb alternatív noninvazív, valamint a műtéti beavatkozások eredményeit, kockázatát, költségeit összevetjük, a ballonkatéteres tágítás elsőként választandó – diagnosztikus jelentőséggel is bíró – terápiás módszer. Fokozottabb szakmai és társadalombiztosítási támogatás mellett rutin eljárássá válhat.

IRODALOM: 1. *Ball, W. S., Siegel, R. S., Goletthorn, J. F. és mtsa:* Colonic strictureas in infants following intestinal ischaemia. Radiology, 1983, *149*, 469-472. – 2. *Baron, T. H., Dean, P. A., Yates, M. R. és mtsai:* Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction: techniques and outcomes. Gastrointest. Endosc., 1998, *47*, 277-286. – 3. *Barroso, A. O., Azizi, E., Jordan, G. és mtsa:* Repeated balloon dilation of a severe colonic stricture. Gastrointest. Endosc., 1987, *33*, 320-322. – 4. *Bedogni, G., Ricci, E., Pedrazzoli, C. és mtsai:* Endoscopic dilatation of anastomotic colonic stenosis by different techniques: an alternative to surgery? Gastrointest. Endosc., 1987, *33*, 21-24. – 5. *Bhasin, D. K., Sharma, B. C., Dhavan, S. és mtsai:* Endoscopic balloon dilatation of ileal stricture due to tuberculosis. Endoscopy, 1998, *30*, S44. – 6. *Breysem, Y., Coremans, J. G., Janssens, G. és mtsai:* Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. Gastrointest. Endosc., 1992, *38*, 142-147. – 7. *Brower, R. A., Freeman, L. D.:* Balloon catheter dilatation of a rectal stricture. Gastrointest. Endosc., 1984, *30*, 95-97. – 8. *Brower, R. A.:* Hydrostatic balloon dilatation of a terminal ileal stricture secondary to Crohn's disease. Gastrointest. Endosc., 1986, *32*, 38-40. – 9. *Buess, G., Thon, J., Huttere F.:* A multiple diameter bougie fitted over a small-caliber fiberoscop. Endoscopy, 1983, *15*, 53-53. – 10. *Couckuyt, H., Gevers, A. M., Cormans, G. és mtsai:* Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. GUT, 1995, *36*, 577-580. – 11. *Davidson, R., Sweeney, W. B.:* Endoluminals stenting for benign colonic obstruction. Surg. Endosc., 1998, *12*, 353-354. – 12. *Fegiz, G., Angelini, L., Bezzi, M.:* Rectal cancer: restorative surgery with EEA stapling device. Int. Surg., 1983, *68*, 13-18. – 13. *Fregonese, D., Di Falco, G., Di Toma, F.:* Balloon dilatation of anastomotic intestinal stenoses: long term results. Endoscopy, 1990, *22*, 249-253. – 14. *French, F., Roswell, N. M.:* Balloon dilatation of post anastomotic strictures (abstract). Gastrointest. Endosc., 1986, *32*, 170. – 15. *Kozarek, R. A.:* Hydrostatic balloon dilatation of gastrointestinal stenoses: a national survey. Gastrointest. Endosc., 1986, *32*, 15-19. – 16. *Luchtefeld, M., A., Milson, J., W., Senagora és mtsai:* Colorectal anas-

tomotic stenosis. Colon and rectum., 1989, *32*, 833-736. – 17. *Manten, H. D., Zara, J., Raskin, J. B. és mtsai:* Balloon dilatation of recto-sigmoid strictures: transendoscopic approach (abstract). Gastrointest. Endosc. ,1986, *32*, 164. – 18. *Neufeld, D. M., Shemesch, E. I., Kodner, I. J. és mtsa:* Endoscopic management of anastomotic colon strictures with electro-cautery and ballon dilatation. Gastrointest. Endosc., 1987, *33*, 24-26. – 19. *Novak J.:* Dixon műtétet követő posztoperativ szűkületek ballon dilatatiós kezelése (abstract). Határterületi mikroinvazív beavatkozások II. Konferenciája, Tihany, 2001. ápr. 26-28. – 20. *Oz, M. C., Forde, K. A.:* Endoscopic alternatives in the management of colonic strictures. Surgery, *108*, 513-519. – 21. *Repici, A., Reggio, A., Saracco, G. és mtsai:* Self-expanding covered esophageal Ultraflex stent for palliation of malignant colorectal anastomotic obstruction complicated by multiple fistulas. Gastrointest. Endosc., 2000, *51*, 346-348. – 22. *Rey, J. F., Romanczyk, T, Greff, M.:* Metal stents for palliation of rectal carcinoma: a preliminary report on 12 patients. Endoscopy, 1995, *27*, 501-504. – 23. *Siegel, J. H, Yatto, R. P.:* Hydrostatic balloon catheters. A new dimension of therapeutic endoscopy. Endoscopy, 1984, *16*, 231-236. – 24. *Solt, J., Papp, Zs.:* Dilation of recto-sigmoid stenoses with the balloon catheter. J. Intervent. Radiol., 1988, *3*, 85-88. – 25. *Solt, J., Papp, Zs.:* Recto-sigmoidalis stenosisok ballonkatéteres tágítása. Magyar Radiológia, 1989, *63*, 293-299. – 26. *Solt, J., Erdősi, É., Gárdos, A. és mtsa:* Long term outcome of balloon dilatation of recto-sigmoid and colonic strictures (abstract). Endoscopy, 1997, *29*, P174. – 27. *Stone, J. M., Bloom, R.:* Transendoscopic balloon dilatation of complete colonic obstruction. Dis. Colon Rectum, 1989, *32*, 429-431. – 28. *Thiesem, E., Lange, V., Miersch, W. D.:* Peranal dilatation of postsurgical stenosis by means of flexible endoscope. Endoscopy, 1983, *15*, 327-328. – 29. *Troung, S., Willis, S., Schumpelick, V.:* Endoscopic therapy of benign anastomotic strictures of the colorectum by electroincisionem and balloon dilatation. Endoscopy, 1997, *29*, 645-849. – 30. *Virgilio, C., Cosentino, S., Favara, C. és mtsai:* Endoscopic treatment of postoperative colonic strictures using an achalasia dilatator: short-term and long-tem results. Endoscopy, 1995, *27*, 219-222. – 31. *Were, A., Mulder, C., van Heteren, C. és mtsa:* Dilatation of benign strictures following low anterior resection using Savary-Gilliard bougies. Endoscopy, 2000, *32*, 385-388.

(Solt Jenő dr., *Pécs*, Rákóczi u. 2. 7623)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

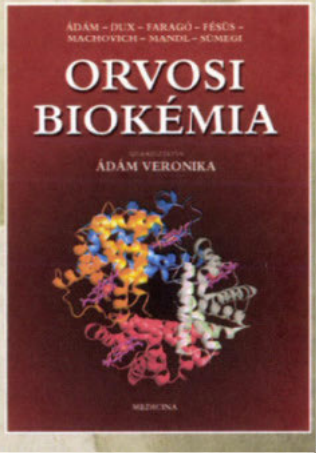


A klinikai epidemiológia alapjai
Szerkesztette: Losonczy György

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

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

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika



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

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

MEDICINA

Az osteopontin szerepe a microcalcificatiók kialakulásában emlőcarcinomákban

Tőkés Anna-Mária dr.[1], Krausz Judit dr.[1], Kulka Janina dr.[1,2,3], Jäckel Márta dr.[1] és Kádár Anna dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Pathológiai Intézet, Budapest (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)[1]
MaMMa Klinika (igazgató: Péntek Zoltán dr.)[2]
Budai MÁV Kórház, Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Svastics Egon dr.)[3]

Bevezetés: Az osteopontin nem kollagén típusú Ca-kötő foszfoprotein, amely fiziológiás és patológiás mineralizációs folyamatokban játszik szerepet. Expressziója jelentősen megváltozhat rosszindulatú elváltozásokban. *Célkitűzés:* A szerzők microcalcificatióval járó daganatos emlőelváltozásokban kívánták vizsgálni ennek a fehérjének a jelenlétét. *Módszer:* 26 emlődaganat osteopontin-expresszióját vizsgálták immunhisztokémiai módszerrel. A microcalcificatiók elemi összetételét pásztázó elektronmikroszkóphoz csatlakoztatott energiadiszperzív spektrométerrel mérték ugyanezekben a tumorokban. *Eredmények:* Osteopontin-expressziót figyeltek meg a daganaton belül a tumorsejtekben, érfali simaizomsejtekben, az ép ductushám myoepithel sejtjeiben, a calcificatiókat tartalmazó fókuszok körül extracellulariasan és a macrophagokban. Az osteopontin pozitivitás nem mutatott összefüggést az alábbi prognosztikai faktorokkal: tumorgrade és -típus, tumorméret, nyirokcsomó-érintettség, életkor. Vizsgálataikban kétféle microcalcificatiót találtak: 1. csak Ca-foszfát tartalmúak, 2. többféle elemből állók. *Következtetés:* Vizsgálataik szerint az osteopontin jelenléte a calcificatiós fókuszok közelében, az érfalban, megerősíteni látszik azt a feltevést, hogy az osteopontin részt vesz a microcalcificatiók kialakulásában.

Kulcsszavak: emlőcarcinoma, osteopontin

Role of osteopontin in the formation of microcalcifications in breast carcinomas. *Introduction:* Osteopontin, a non-collagen, Ca-binding phosphoprotein, plays roles in both physiological and pathological mineralisation processes. Its expression may be severely altered in malignant tumours. *Aim:* To investigate the presence of this protein in breast tumours showing mammographic microcalcifications. *Material:* In this study the authors investigated immunohistochemically the osteopontin expression in 26 breast tumours. The elemental composition of the microcalcifications of the same tumours was also examined with energy dispersive spectrometer linked to a scanning electron microscope. *Results:* Osteopontin expression was found within the tumours in the tumour cells, in vascular smooth muscle cells, in the myoepithelial cells of the normal ducts, and in macrophages. Extracellular osteopontin positivity was seen around calcified foci. There was no correlation between osteopontin positivity and the examined prognostic factors: grade, type and size of the tumour, axillary lymph node status, or age. Two types of microcalcifications were seen: 1. Ca-phosphate only, 2. those composed of various other elements. *Conclusion:* The presence of osteopontin in the vicinity of calcified foci and in the vessel walls seems to support the hypothesis that osteopontin takes part in calcification process.

Key words: breast carcinoma, osteopontin

Az emlőben előforduló calcificatiók hátterében gyulladásos, degeneratív, mechanikus sérülés vagy toxicus anyagcsere-folyamatok állhatnak (17). Microcalcificatio a jóindulatú elváltozások 25%-ában, rosszindulatú daganatok 30–75%-ában van jelen (1). A magasabb szöveti differenciáltságú tumorokban a microcalcificatio bőséges lehet, míg az alacsonyan differenciáltakban, különösen azokban, amelyekben nincs necrosis, általában kisméretű és főleg intracellularis elhelyezkedésű (14).

A calcificatio során leggyakrabban lerakódó vegyület a hidroxiapatit. A csontokban és a fogakban fiziológiásan is ez a vegyület fordul elő. A biomineralizáció során a Ca-foszfát csontszövetbe történő beépülését több nem kollagén foszfoprotein szabályozza. Ezek között szerepel többek közt az osteopontin (OPN), a csont-szialoprotein és az osteonectin (OSN). Az OPN az eddigi elméletek szerint kétféleképpen segítheti a calcificatiót: 1. lerakódik necroticus területekben és elősegíti a Ca-foszfát megkötését, 2. a necroticus fókuszok indítják el az OPN lerakódását, amely aztán fokozottan köti a hidroxiapatitot (5).

Rövidítések: DCIS = in situ ductalis carcinoma; ECM = extracellularis mátrix; IDC = invasiv ductalis carcinoma; IDC EIC = extenzív intraductalis komponenst tartalmazó invasiv ductalis carcinoma; OPN = osteopontin; OSN = osteonectin

Az extracellularis mátrix (ECM) nem kollagén foszfoproteinjei, köztük az OPN is, az ECM mineralizációját szabályozzák. A meszes gócok kialakulása és anyagcseréje a különböző sejtek és az ECM kölcsönhatásától függenek.

Az eddigi adatok szerint az OPN-nek többféle fejlődési, fiziológiás és patológiás folyamatban lehet szerepe (19). Több nem osteogen szövet, mint pl. az embrionalis fül érzékelő hámja, a placenta, a decidua, a tüdő, a nyálmirigyek, az epehólyag, a hasnyálmirigy, a vese és az idegszövet is szintetizál OPN-t (6, 18). Az OPN 70 kDa molekulasúlyú, proteázokkal két, egy 45 kDa-os és egy 24 kDa-os részre bontható. A 45 kDa-os fragment tartalmaz egy GRGD-szekvenciát, amely kötődik a sejtfelszíni integrinekhez, így biztosítva a sejt-sejt kapcsolatot (16). A GRGD- (gly-arg-gly-asp) peptid adhéziós vagy kemotaktikus funkciót tölt be. A GRGD részt vesz a malignus sejtek szaporodásában, elősegíti az adhéziót a fibronectinhez és a vitronectinhez (16). A kemotaxisvizsgálatokban a GRGD-szekvencia elősegítette az irányított sejtvándorlást mind a tumor-, mind a normális sejtek esetében (2). A legtöbb tumorban (colon, gyomor, duodenum, pancreas, tüdő, prostata, hólyag, ovarium, melanoma) csak macrophagok termelnek OPN-t, ezek a sejtek csoportosan helyezkednek el a tumoros fészkek körül (7). Néhány tumorban (vese, emlő, endometrium) viszont maguk a tumorsejtek is tartalmaznak OPN-t (4).

Anyag és módszer

Vizsgálatainkban a MaMMa Klinikán mammográfiás vizsgálattal kiszűrt és a Budai MÁV Kórházban műtött 26 emlőtumoros beteg mintáit használtuk fel. A betegek átlagos életkora 56,4 év (min. 43, max. 75 év). A vizsgált emlőtumorok típusmegoszlását az *1. táblázatban* tüntettük fel.

1. táblázat: A vizsgálat tumorok típusai

Típus	Szám
DCIS	6
IDC	11
IDC EIC	3
Kevert carcinoma*	5
Nyirokcsomó-metastasis	1

DCIS = ductalis carcinoma in situ; IDC = invasiv ductalis carcinoma; IDC EIC = invasiv ductalis carcinoma extenzív in situ komponenssel
* Az IDC-komponens mellett invasiv lobularis, micropapillaris, mucinosus carcinomarészletek is voltak

Rutin hisztológiai vizsgálat, az elváltozások diagnosztizálása hematoxilin-eozin (HE) festett metszeteken történt. A tumorgrade megítélését ezeken a metszeteken az *Elston* által módosított Bloom és Richardson-módszer szerint végeztük az invazív carcinomák esetében (11), a DCIS-ek grade-jét a Van Nuys-séma szerint állapítottuk meg (22).

A tumorokban vizsgáltuk a calcificatiók jelenlétét és összetételét, a tumorok osteopontinexpresszióját, valamint ennek a két paraméternek az összehasonlítását a betegek életkorával, a tumorgrade-del, a tumormérettel és nyirokcsomó-metastasisok számával, a kis esetszámra tekintettel egyszerű kontingenciatáblázatok segítségével.

Microcalcificatiók kimutatása

A pontos szövettani diagnózis felállítását követően minden kiválasztott blokkból haematoxilin-eozin (H-E), von Kossa és alizarin vörös festést végeztünk. A szövettani vizsgálatot megelőzően a calcificatio jelenlétét az eltávolított emlőrészletben, illetve a szövettani vizsgálatra indított blokkokban specimenmammográfiás készülékkel (Soredex Specimex DC, Finnország) igazoltuk. A tumoros blokkokból 20 mm-es metszeteket is készítettünk, majd kivágtuk a calcificatiókat tartalmazó részleteket. Az így kapott mintákat deparaffinálás után szénragasztóval az analizáló tönkre helyeztük és Jeol JEE 4B vákuumgőzölővel szeneztük az elektromos töltődés ellen, majd a mintákat OPTON DSM 940-es scanning elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A scanning elektronmikroszkóphoz csatolt Link AN 10/55S energiadiszperzív röntgen-mikroanalizátorral vizsgáltuk a microcalcificatiók elemösszetételét.

Az elektronsugaras mikroanalízis az elektronsugár és a vizsgálati anyag kölcsönhatásaként keletkező röntgensugárzást használja fel az elemazonosításra. Az elektronmikroszkópban végzett mikroanalízis során a vizsgálandó terület vizuálisan választható meg, és így az analízist egy kiválasztott területre lehet szűkíteni. A röntgenspektrumok gyűjtése után a mennyiségi értékelést a Link ZAF-P/B programcsomagjával végeztük.

A vizsgálatokat 25 kV gyorsító feszültséggel 300 másodperc mérésideig végeztük.

Egy-egy mintából átlagosan 5 mérést végeztünk.

Immunhisztokémia az osteopontin kimutatásához

Ellenanyag: Poliklonális primer ellenananyag. LF-124 (polyclonal antiserum LF-124 against human osteopontin) [kutatási célra szivességből a National Institute of Dental and Craniofacial Research-ből (NIDCR), NIH – Dr. Larry W. Fishertől.]

Másodlagos ellenanyag: DAKO-LSAB-Kit.

Reagensek: Kromogén szubsztrátként 3-amino-9-etil-karbazolt használtunk, végül hidrofil kristálylefedővel (Biomeda) fedtük a metszeteket.

A 4%-os pufferolt formalinban fixált, paraffinba ágyazott anyagok 5 mm vastag metszetén az antigén feltárása – a deparaffinálást követően – proteináz K-val történt 5 percen át (DAKO S 3020). Ezt követően az endogén peroxidáz gátlást 4% H_2O_2-t tartalmazó metanollal blokkoltuk. Az ellenanyag aspecifikus kötődését PBS (1%), bovin szérumalbumin (0,05%) és Na-azid-l (PBS/BSA/azid) inkubálással előztük meg (30 perc, 37 °C).

Az elsődleges ellenanyagot 1:500 hígításban használtuk PBS/BSA/azidban higítva egy éjszakán át töténő inkubálással 4 °C-on.

A másodlagos ellenanyagot 1:20 hígításban alkalmaztuk, 30 percig szobahőn. A vizualizálást az avidin-tormaperoxidáz kötődése után (1:20 hígítás, 30 perc szobahőn) 3-amino-9-etil-karbazollal végeztük. A magfestés hematoxilinnal történt.

Az immunhisztokémiai reakciók értékelése szemikvantitatív módon történt. Két független vizsgáló a következőek szerint értékelte a reakciókat:

0: negatív reakció,

+: gyenge fokális reakció és elvétve egy-egy pozitív daganatos sejt,

++: erős fokális reakció,

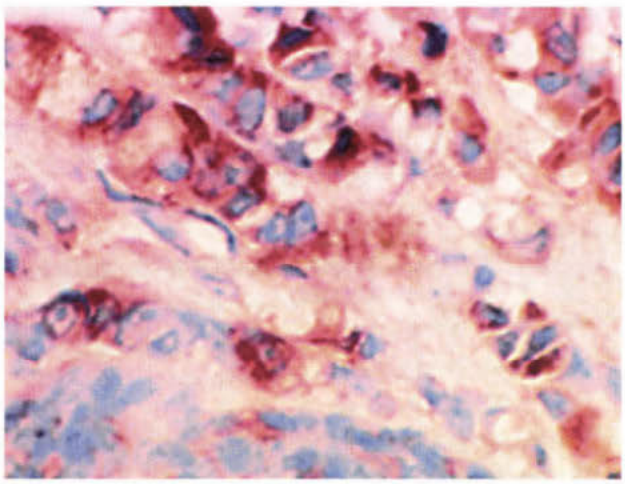
+++: erős fokális reakció és erős reakció a daganatos sejtekben.

Eredmények

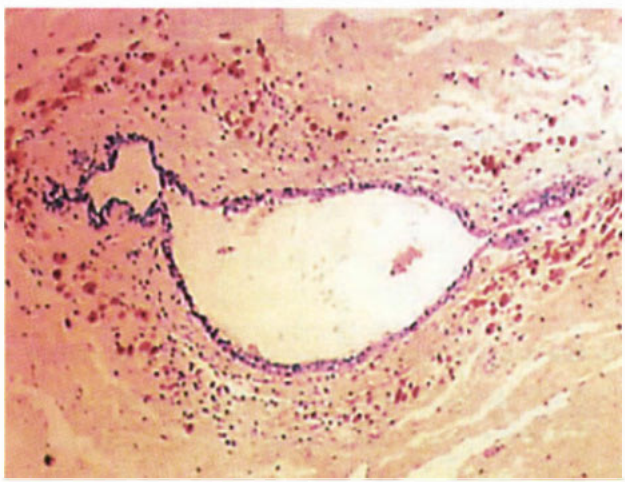
OPN-expressziót figyeltünk meg egyes daganatsejtek cytoplasmájában *(1. ábra)*, érfali simaizomsejtekben, elvétve ép ductussejtekben és macrophagokban *(2. ábra)*. 6 esetben a nem tumoros ductusokban OPN-t tartalmazó sejteket a ductushám myoepithel rétegében láttunk *(3. ábra)*. Az invasiv carcinomákban főként a széli zónában találtunk erős pozitivitást mutató tumorsejteket. Nagyobb mértékű OPN pozitivitást tapasztaltunk a calcificatiókat tartalmazó fókuszok körül. Mind az in situ, mind az invasiv carcinomákban találtunk OPN-t.

A 26 vizsgált eset OPN-reakcióinak eredményét a *2. táblázat* mutatja be.

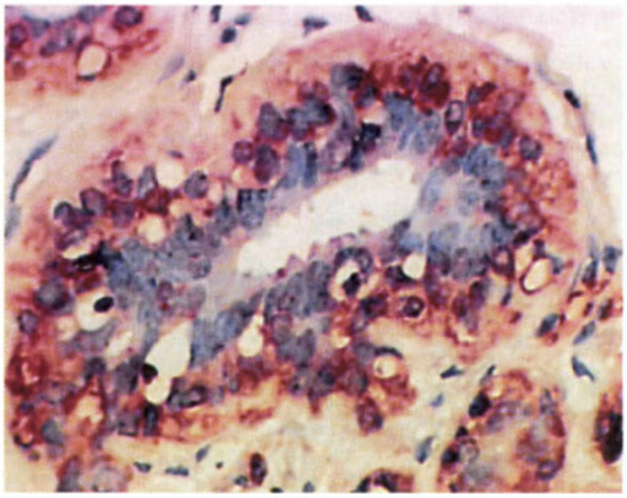
Kifejezett OPN pozitivitást figyeltünk meg a necrosist körülvevő sejtekben, valamint a calcificatiós fókuszok közelében.



1. ábra: OPN pozitivitás invasiv ductalis carcinoma sejtjeinek cytoplasmájában. OPN-immunreakció (piros színreakció), nagy nagyítás



2. ábra: OPN pozitív macrophagok nagyobb ductus környezetében. OPN-immunreakció (piros színreakció a macrophagok cytoploasmájában), közepes nagyítás



3. ábra: Osteopontin pozitivitás az ép ductusok myoepithelsejtjeiben. OPN-immunreakció (piros színreakció a ductust bélelő hám myoepithelsejtjeiben), nagy nagyítás

2. táblázat: Az OPN pozitivitás megoszlása

OPN pozitivitás mértéke	Összes tumortípus (%)	DCIS	Invazív tumorok
0	5 (19,23)	1	4
+	15 (57,70)	3	12
++	5 (19,23)	1	4
+++	1 (3,84)	0	1

OPN = osteopontin; DCIS = ductalis carcinoma in situ

A microcalcificatiók elemösszetétele független volt a tumor típusától. A kalcium mennyisége az *in situ* ductalis carcinomákban (DCIS) magasabb (átlagosan 22 mg/g anyagmennyiség) volt, mint az invasiv carcinomákban (átlagosan 8 mg/g anyagmennyiség), mely összefügghet azzal, hogy a vizsgált DCIS-ben nagy necrosisok fordultak elő *(3. táblázat)*.

A különböző típusú tumorokban talált microcalcificatiók elemösszetételét a *4. táblázatban*, míg az elemek %-os eloszlását a különböző tumortípusok microcalcificatióiban a *4. ábrán* foglaltuk össze.

A *daganatprognosztikai faktorok* (grade, nyirokcsomó-metastasisok megléte, tumor-méret, betegek életkora) és az OPN-expresszió közötti összefüggés vizsgálatakor azt találtuk, hogy az OPN pozitivitás mértéke és a tumorgrade között nincs összefüggés.

A vizsgált 26 tumor grade-jeit az *5. táblázatban* tüntettük fel.

A *tumorméret* ugyancsak nem mutatott összefüggést az OPN pozitivitással *(6. táblázat)*.

Következőkben az OPN megjelenését vizsgáltuk az esetleges nyirokcsomóáttétek meglétének esetén. A 26 vizsgált esetből 16 esetben történt nyirokcsomó-eltávolítás. A nyirokcsomó-metastasisok jelenléte vagy hiánya nem függött össze az OPN-expresszió mértékével, bár a vizsgált esetszám túl kevés volt ahhoz, hogy statisztikai következtetéseket vonjunk le *(7. táblázat)*.

Nem találtunk összefüggést az életkor és az OPN pozitivitás között *(8. táblázat)*.

3. táblázat: A vizsgálat tumorokban talált microcalcificatiók elemösszetétele (a számok súly %-ban értendők)

Sorszám	Kor (év)	Tumortípus	OPN*	Ca*	Na*	Mg*	K*	P*	S*	Si*	Fe*	Cl*
1	72	DCIS	0	0,21	1,36			0,32	1,32	0,10	0,62	0,19
2	55	DCIS	1	29,82	1,94	0,71	0,83			7,62		0,33
3	46	DCIS	2	69,88				14,12				
4	56	DCIS	1	1,23	1,64		0,16	0,43	1,40	0,92	1,03	0,27
5	60	DCIS-recidíva	1	6,57				1,37	2,51			0,60
6	57	IDC	3	4,82				0,85	1,80	0,15		
7	55	IDC	1	0,43					1,37	0,42		0,27
8	55	IDC	0	7,42			0,26		3,42	1,28		
9	66	IDC	0	0,14	1,82			0,44	0,98	0,12		2,42
10	44	IDC	1	0,20	3,54	0,08		0,49	1,08	0,23	16,74	0,36
11	46	IDC	2	0,06	0,79		0,01	0,30	0,52	0,05		0,19
12	62	IDC	2	42,36				8,87				
13	55	IDC	2	0,57	1,62			1,37	1,29			0,17
14	52	IDC	0	0,17	0,92			0,79		0,09		0,54
15	57	IDC	1	4,73	0,88	0,93	0,63	1,02	0,97	5,43		
16	55	IDC EIC	1	1,65	1,46			1,05	1,28	0,11		
17	66	IDC EIC	1	4,65	0,54	0,09	0,04	0,10	0,76	0,14		0,28
18	44	IDC EIC + fibrocyst.	1	18,84	1,80		0,37		3,95	0,86	0,94	2,35
19	49	IDC + DCIS	1	0,17	0,64	0,04	0,02	0,48	0,33	0,11		0,01
20	43	IDC + fibrocyst.	0	0,12				2,71		0,12		
21	46	IDC, DCIS	1	0,55	1,83			1,15	2,25			
22	66	IDC, micropap.cc	1	0,65	1,05		2,24			8,79		0,20
23	74	ILC, invas.micropap.cc	2	0,53				033	1,01	0,09		
24	57	Intracysticus cc + kevert cc	1	0,67						0,74	0,14	
25	62	Nycs.metastasis	1	67,57				15,89				
26	75	residualis IDC	1	0,04	6,88		0,05		5,24	0,04		
Átlagos Ca-tartalom DCIS eseteiben			22									
Átlagos Ca-tartalom invasiv tumorokban			8									

*a reakció [+]-ben megadott intenzitása

DCIS = ductalis carcinoma in situ; IDC = invasiv ductalis carcinoma; IDC EIC = invasiv ductalis carcinoma extenzív in situ komponenssel

4. táblázat: Az elemek előfordulási gyakorisága a különböző tumortípusok microcalcificatióiban

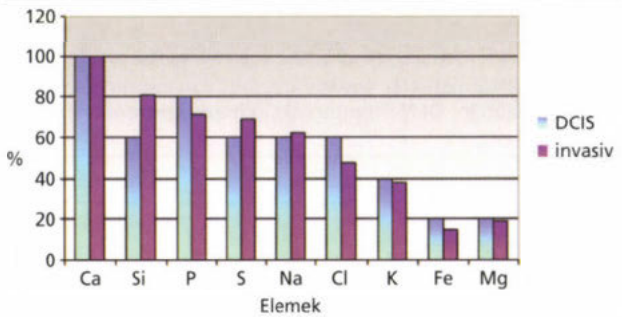
Tumortípus	Ca (%)	Si (%)	P (%)	S (%)	Na (%)	Cl (%)	K (%)	Fe (%)	Mg (%)
DCIS	100	60	80	60	60	60	40	20	20
IDC	100	81	71	69	62	48	38	14	19

DCIS = ductalis carcinoma in situ; IDC = invasiv ductalis carcinoma

5. táblázat: A vizsgált tumorok grade-jei. AZ IDC-k grade-jét Elston által módosított Bloom-Richardson módszere szerint, a DCIS-ek grade-jét a Van Nuys-séma szerint állapítottuk meg

Sorszám	Tumortípus	Grade
1	DCIS	3
2	DCIS	3
3	DCIS	2
4	DCIS	1
5	DCIS-recidiva	2
6	IDC	2
7	IDC	2
8	IDC	1
9	IDC	1
10	IDC	1
11	IDC	2
12	IDC	1
13	IDC	1
14	IDC	2
15	IDC	3
16	IDC EIC	1
17	IDC EIC	2
18	IDC EIC + fibrocystás	2
19	IDC + DCIS	2
20	IDC + fibrocystás	2
21	IDC, DCIS	2
22	ILC, inv. micropap. cc.	1
23	Intracysticus papillaris cc. + kevert cc.	1
24	Nycs.-metastasis	2
25	reziduális IDC	1
26	IDC, micropap. cc.	2

DCIS = ductalis carcinoma in situ; IDC = invasiv ductulis carcinoma; IDC EIC = invasiv ductalis carcinoma extenzív in situ komponenssel



4. ábra: A különböző elemek előfordulási gyakorisága in situ és invasiv carcinoma eseteinkben

DCIS = ductalis carcinoma in situ

6. táblázat: OPN pozitivitás összehasonlítva a tumor mérettel

OPN pozitivitás mértéke	Tumorméret (mm)				
	3–10	11–15	16–20	21–30	> 30
0	0	4	1	0	0
+	2	4	3	0	2
++	0	0	0	3	1
+++	0	0	0	1	0

7. táblázat: A nyirokcsomó-metastasisok megléte, illetve hiánya az OPN-expresszió függvényében

OPN pozitivitás mértéke	Nyirokcsomó érintettség	
	van	nincs
0	1	1
+	3	6
++	2	2
+++	1	0

8. táblázat: Az OPN pozitivitás összehasonlítva a betegek életkorával

OPN pozitivitás mértéke	Korcsoportok			
	40–49	50–59	60–69	> 70
0	1	2	1	1
+	4	6	4	1
++	2	1	1	1
+++	0	1	0	0

Megbeszélés

Az OPN fiziológiásan a csontmátrixban található foszforilált glikoprotein. Affinitása van a Ca-hoz és a hidroxiapatithoz, döntő szerepet játszik a csontmátrix mineralisatiójának szabályozásában. Patológiás folyamatokban, extraossealis szövetekben a microcalcificatiók kialakulását segíti elő (5).

Az OPN GRGD-szekvenciát tartalmaz, amellyel integrineket tud kötni. A fehérjének ez a tulajdonsága elősegíti az OPN-t termelő sejtek migrációját és adhézióját. Tumorsejtekben az OPN-termelés gyakran up-regulálódik (3).

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a macrophagok mellett az emlődaganatsejtek is reakcióba léptek az OPN-ellenanyaggal. OPN-t nagyobb mennyiségben necrosisok, calcificált ductusbennék körül, az érfalban találtunk, ami arra utal, hogy a protein elősegítheti a Ca-depositumok kialakulását extraossealisan is. Vizsgálatainkban a kalciummennyiség az *in situ* ductalis carcinomákban (DCIS) volt magasabb. A microcalcificatiókban a kalcium és foszfor mellett más elemeket is találtunk: Mg, Si, Cl, Na, K, Fe, P, S. Egyes szerzők szerint a microcalcificatiók különböző elemi összetétele az eltérő tumortípusokat tükrözné (8, 12), de ezt a mi eredményeink nem támasztották alá.

A fellelhető irodalom egyik legnagyobb esetszámot feldolgozó közleményében az osteonectin és az osteopontin kifejeződését immunoperoxidáz-technikával és specifikus antitestekkel 79 emlőelváltozásban (28 benignus és 51 malignus) vizsgálták (15). A nem malignus emlőszövet-laesiókban nem volt kimutatható vagy nagyon kevés OSN és OPN volt (0 és + pozitivitás OSN és OPN az esetek közel 90%-ában), míg a carcinomák többsége nagy mennyiségben (++ és +++ OPN- és OSN-reakció az esetek 72%-ában) tartalmazta ezeket a fehérjéket. Ennek a két csontmátrixproteinnek a kifejezett jelenléte együtt járt a microcalcificatiós depositióval (15).

A fehérje szerepét a calcificatiók kialakulásában az a saját vizsgálatainkban tapasztalt tény is igazolni látszik, hogy a magasabb OPN-expresszió az emlőcarcinomák calcificalódó fókuszainak közelében volt megfigyelhető. Az általunk vizsgált 26 esetből mindössze 4 esetben találtunk olyan microcalcificatiót, amely kizárólag Ca-ot és P-t tartalmazott. A Ca az egyetlen elem, amely minden egyes microcalcificatióban megtalálható volt, de ennek mennyisége esetenként nagyon különbözött. Az elemösszetétel nem mutatott összefüggést sem a tumor típusával, sem a vizsgált prognosztikai faktorokkal. Bár a fent említett adatok jelentősége nem ismert, nem tudtuk bizonyítani azt a feltevést, amely szerint a különböző elemösszetétel az eltérő daganattípust tükrözné. A kilenc féle elem hasonló eloszlásban volt mind a DCIS, mind az IDC-kben jelen levő microcalcificatiókban. Az OPN pozitivitást sem tudtuk összefüggésbe hozni az elemösszetétellel.

Az még nem pontosan ismert, hogy a tumorsejtek maguk termelik-e az OPN-t, vagy a környező gyulladásos sejtek szekretálják és a daganatos sejtek felveszik. Valószínűleg mind a két mechanizmus szerepet játszik. Általában azok a sejtek tudják felvenni az OPN-t, amelyek specifikus receptorokkal rendelkeznek (13).

A tumorsejtek OPN-expresszáló képessége egyes szerzők szerint összefügg a metastasisképzéssel: magasabb OPN-termelés esetén gyakrabban alakulnak ki csontmetastasisok, csökken a túlélés (9). Az OPN-t termelő sejtek adhéziós és migrációs képességét több kutatócsoport (9, 19) is nagyobbnak találta. Az OPN termelése egy további lépés a tumor fejlődésében, amely a nagyobb tumoragresszivitás felé vezethet. Így az OPN prognosztikus indikátora lehet az invasiv emlőtumoroknak (9).

Az OPN prognosztikus jelentőségét vizsgálták 70 metastatizáló emlőcarcinomában szenvedő betegnél, valamint 44 olyan kontrollban, akik korai emlőrákjuk miatt adjuváns-kezelést kaptak. Emellett 35 egészséges önkéntes nőben is mérték a plazma OPN-szintjét. A vizsgálatokból kiderült, hogy a plazma-OPN növekedése rövidebb túléléssel párosult (21).

Mások szerint is a medián plazma-OPN-szint jelentősen nőtt három vagy több metastasis esetén, szemben az egy vagy két metastasissal. A plazma-OPN szintje más biokémiai módszerrel is bizonyíthatóan korrelált a betegség előrehaladásával. Statisztikailag jelentős a plazma-OPN növekedése a metastasisos mammacarcinomában szenvedő betegek 70%-ában, összehasonlítva a kontrollokkal. A tumorsejtek azon képessége, hogy OPN-t szintetizáljanak, és hogy a mikrokörnyezetből kiválasztott OPN-hez kapcsolódjanak, összefügg a tumor agresszivitásával és a rossz prognózissal (23).

Az OPN-expresszió nagyobb agresszivitással jár együtt, ezért potenciális tumormarkernek tekinthető. Ugyanakkor azt találták, hogy a tumorok OPN-expressziója független az életkortól, a tumor mére-

tétől, a hisztológiai grade-től, a nyirokcsomó-érintettségtől, és a p53-, illetve az ösztrogénexpressziótól (24). Saját eseteinkben is ugyanezt tapasztaltuk.

Irodalmi adatok (10) szerint a T24-H-ras onkogén transzformációja okozza a tumorsejtek megnövekedett OPN-szekrécióját. Az OPN azzal, hogy elősegíti a sejtadhéziót és -migrációt fontos szerepet játszhat abban is, hogy a macrophagok a tumor területére vándoroljanak. Kimutatták, hogy az OPN-t termelő sejtvonalak kapcsolódnak a csontmátrixproteinekhez, mint például az I-es típusú kollagénhez (20).

Kim és mtsai (20) az infiltráló emlőrákok 87,4%-ában találtak OPN pozitivitást, és az OPN legtöbb esetben a cytoplasmában volt. A nyirokcsomó áttétet még nem adó carcinomák 83,2%-a tartalmazott OPN-t, míg a nyirokcsomó-metastasissal rendelkező tumorok 90,7%-a volt pozitív. A macrophagok által termelt OPN is fontos szerepet játszik az adhézióban és migrációban (11).

Gillespie és mtsai (13) az általuk vizsgált primer emlőtumorok igen magas százalékában találtak OPN mRNS-t, és ez a jelenlét a tumorsejtekre korlátozódott. Szerintük az OPN termelése hozzájárulhat az invasiv fenotípus kialakulásához.

Az OPN ectopiás termelődése az emlőrákokban kulcs lehet annak a komplex folyamatnak a megértéséhez, amely az emlőrákok calcificalódásához vezet, illetve annak megértéséhez is, hogy az emlőtumorsejtek miért metastatizálnak gyakran a csontba. Utóbbira az a tény utal, hogy az OPN GRGD-szekvenciájának segítségével kötődik a sejtfelszíni integrinekhez, és affinitást mutat a mineralizálódott szövetek iránt (2, 9, 10, 20).

Saját vizsgálataink szerint az OPN-expresszió nem mutatott összefüggést az ismert prognosztikai faktorokkal (grade, nyirokcsomó-érintettség, tumorméret, életkor).

Az OPN-t leggyakrabban a tumorsejtekben, illetve a daganatszéli stromában találtuk. Ez utóbbi arra utal, hogy az OPN részvétele befolyásolhatja az adhéziót a tumor és a gazdaszervezet között.

Mindezek alaposabb megértéséhez további mintákon szeretnénk vizsgálatainkat folytatni. Tovább kell azt is kutatni, hogy a normális emlőepitheliumban milyen szerepe lehet az OPN-nek és további sejtadhéziós és -migrációs vizsgálatok kellenek annak megismeréséhez, hogy a csontmetastasisok pontosan milyen mechanizmussal alakulnak ki.

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük a MaMMa Klinikának és a Budai MÁV Kórház Mellkassebészeti és Patológiai Osztályának, hogy az eseteket tudományos célra történő feldolgozásra is a rendelkezésünkre bocsátották. A metszetek készítéséért köszönettel tartozunk Szik Ágnes asszisztensnőnek, Larry Fishernek az OPN-ellenanyagért és Nagy Péternek a scanning elektronmikroszkóp használatában nyújtott segítségéért. Az anyagi hátteret a T25824-es nyilvántartási számú OTKA-pályázat biztosította.

IRODALOM: 1. *Anastassiades, O. T., Bouropoulou, V., Kontogeorgos, G. és mtsai:* Microcalcifications in benign breast diseases: a histological and histochemical study. Path. Res. Pract., 1984, *178,* 237-242. – 2. *Barraclough, R., Chen, H. J., Davies, B. R. és mtsai:* Use of DNA transfer in the induction of metastasis in experimental mammary systems. Biochem. Soc. Symp., 1998, *63,* 273-294. – 3. *Bellahcene, A., Castronovo, V.:* Increased expression of osteonectin and osteopontin, two bone matrix proteins, in human breast cancer. Am. J. Pathol., 1995, *146,* 95-100. – 4. *Bellahcene, A., Castronovo, V.:* Expression of bone matrix proteins in human breast cancer: potential roles in microcalcification formation and in the genesis of bone metastases. Bull. Cancer, 1997, *84,* 17-24. – 5. *Boskey, A. L.:* Osteopontin and related phosphorylated sialoproteins: Effects on mineralization. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1995, *760,* 249-256. – 6. *Brown, L. F., Berse, B., Van De Water, L. és mtsai:* Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. Mol. Biol. Cell., 1992, *3,* 1169-1180. – 7. *Brown, L. F., Papadopoulos-Sergiou, A., Senger, D. R. és mtsai:* Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. Am. J. Pathol., 1994, *145,* 610-623. – 8. *Bucsek, M. J., Mohácsy, J., Kádár, A. és mtsai:* Ca content of breast tumor tissue sample 1991; 3rd Hungarian-Austrian Joint Conference on Electron Microscopy, Balatonalmádi, Eur. J. Cell. Biol., 1991, *88, (Suppl. 5.),* 5. old. – 9. *Chen, H., Ke, Y., Gates, A. J. és mtsai:* Isolation of and effector for metastasis-inducing DNAs from a human metastatic carcinoma cell line. Oncogene, 1997, *14,* 1581-1588. – 10. *Craig, A., Nemir, M., Denhardt, D.:* Identification of the major phosphoprotein secreted by many rodent cell lines as 2ar/osteopontin: enhanced expression in H-ras-transformed 3T3 cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1988, *157,* 166-173. – 11. *Elston, C. W., Ellis, I. O.:* Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. Histopathology, 1991, *19,* 403-410. – 12. *Foschini, M. P., Fornelli, A., Peterse, J. L. és mtsai:* Microcalcification in ductal carcinoma in situ of the breast: histochemical and immunhistochemical study. HumPathol., 1992, *7,* 178-183. – 13. *Gillespie, M. T., Thomas, J. T., Zhao-Yan, P. és mtsai:* Calcitonin receptors, bone sialoprotein and osteopontin are expressed in primary breast cancers, Int. J. Cancer, 1997, *73,* 812-815. – 14. *Gonzales JEG, Caldweil RG, Valaitis J.* Calcium-oxalate crystals in the breast. Pathology and significance. Am J Surg Pathol, 1991, *15,* 586-591. – 15. *Hirota, S., Ito, A., Nagoshi, J. és mtsai:* Expression of bone matrix protein messenger ribonucleic acids in human breast cancers. Possible involvement of osteopontin in development of calcifying foci. Lab. Invest, 1995, *72,* 64-69. – 16. *Johnson, G. A., Gray, C. A., Word, J. B. és mtsai:* Expression and secretion of osteopontin by bovin endometrium and conceptuses. Department of Animal Science and Center for Animal Biotechnology, Institute of Biosciences and Technology, Texas A&M University, College Station. – 17. *Lanyi, M.:* Pathogenesis, pathophysiology and composition of breast calcifications. In Diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications. Springer Verlag, Berlin, 1988, 27-28. old. – 18. *Mark, M. P., Prince, C. W., Gaz, S. és mtsai:* 44 kDal bone phosphoprotein (osteopontin) antigenicity at ectopic sites in newborn rats: kidney and nervous tissues. Cell Tissue Res., 1988, *251,* 23-30. – 19. *Oldberg, A., Franzen, A., Heinegard, A.:* Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an ARG-GLY-ASP binding sequence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, *83,* 8819-8823. – 20. *van der Plujim, G., Kerr, J., Lowik, C.:* b1 and b3 integrin subunits are involved in adhesion of breast cacncer cells to extracellular bone matrix. J. Bone Miner. Res., 1993, *8 (suppl 1),* S136. – 21. *Singhal, H., Bautista, D. S., Tonkin, K. S. és mtsai:* Elevated plasma osteopontin in metastatic breast cancer associated with increased tumor burden and decreased survival. Clin. Cancer Res., 1997, *3,* 605-611. – 22. *Silverstein, M. J.:* Ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. Williams and Wilkins, 1998, Baltimore, 229-231. old. – 23. *Tuck, A. B., O'Malley, F. P., Singhal, H. és mtsai:* Osteopontin expression in a group of lymph node negative breast cancer patients. Int. J. Cancer, 1998, *79,* 502-508. – 24. *Youn Wha, K., Yong-Koo, P., Juhie, L.:* Expression of Osteopontin and Osteonectin in Breast Cancer. J. Korean Med. Sci., 1998, *13,* 652-657.

(Kulka Janina dr., *Budapest,* Üllői út 93. 1091)

Az életképes myocardium megítélése közvetlenül az akut myocardialis infarctus reperfúziós terápiája után végzett vénás myocardiális kontrasztultrahanggal

Andrássy Péter dr.[1], Marzenna Zielinska dr.[2] és Christian Firschke dr.[3]

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest (osztályvezető főorvos: Zámolyi Károly dr.)[1]
Clinic of Card. Med. Academy, Lodz (osztályvezető főorvos: Halina Bolinska dr.)[2]
Deutsches Herzzentrum und 1. Med. Klinik, Technische Universität, München (igazgató: Albert Schömig dr.) [3]

Bevezetés: Az akut myocardialis infarctus (AMI) reperfúziós terápiáját követően az epicardialis coronaria átjárhatósága mellett ép mikrovasculatura is szükséges a kontraktilis funkció későbbi javulásához. *Célkitűzés:* A szerzők sikeres reperfúziós terápián átesett AMI-os betegeken a microvasculatura állapota és a későbbi kontraktilis funkció közötti összefüggést vizsgálták szemikvantitatív intravénás myocardialis kontrasztultrahanggal (VMKE). *Módszer:* Hatvanhárom első AMI-on átesett betegen végeztek VMKE-t 3 órával a sikeres primer percutan transluminalis coronaria-angioplastica (PTCA) után, és szemikvantitatív módon értékelték az akinetikus szegmentumok kontrasztfelvételét (1 = normális, 2 = kissé csökkent, 3 = jelentősen csökkent, 4 = kontrasztfelvétel nem észlelhető). A korábban akinetikus szegmenteket (n = 218) a 14. napon végzett nyugalmi ultrahangvizsgálat alapján különböző funkcionális csoportokba osztották: normokinézis, hipokinézis, akinézis. *Eredmények:* Közvetlenül a reperfúziós terápia után észlelt szemikvantitatív kontraszt score a későbbi három funkcionális csoportban szignifikánsan különbözött (1,21 ± 0,47; 1,65 ± 0,77; 2,75 ± 0,85; $p < 0,01$). A nyugalmi funkciójavulást 79%-os diagnosztikus pontossággal lehetett VMKE-vel megítélni ($\chi^2 = 76,2$; $p < 0,001$). A globális falmozgásscore-index a kontraszt pozitív betegeknél (a kezdetben akinetikus szegmentek több mint felében 1-es vagy 2-es kontrasztscore) szignifikánsan javult az utánkövetésig (1.607 ± 0,30 vs. 1,295 ± 0,25; $p < 0,001$), míg a kontraszt negatív betegeknél nem változott (1,702 ± 0,38 vs. 1,603 ± 0,33; p = NS). *Következtetés:* AMI-on átesett betegeknél közvetlenül a reperfúziós terápia után végzett VMKE-gal kielégítő pontossággal lehet megjósolni a későbbi nyugalmi funkciójavulást és következtetni lehet az infarctus transmuralis kiterjedésének mértékére.

Kulcsszavak: myocardialis kontrasztultrahang, myocardialis infarctus, életképes myocardium, mikrocirkuláció

Detection of myocardial viability with venous contrast echocardiography immediately after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Introduction:* After reperfusion therapy of acute myocardial infarction not only the patency of infarct related artery (IRA) but uncompromised myocardial perfusion are essential for recovery of myocardial contractile function. *Aim:* The authors sought to evaluate the relation between the status of myocardial microvasculature early after successful mechanical reperfusion therapy of AMI and contractile function at rest two weeks later. *Methods:* Sixty-three patients with first acute myocardial infarction underwent venous myocardial contrast echocardiography (VMCE) 3 hours after successful percutaneous coronary intervention. The myocardial contrast intensity of akinetic segments was evaluated according to a semiquantitative score (1 = normal; 2 = moderate contrast defect; 3 = serious contrast defect; 4 = no contrast at all). Two weeks later the resting contractile function of previously akinetic segments (n = 218) was re-evaluated. *Results:* The semiquantitative contrast score was significantly different between differential functional groups observed after two weeks: normokinesia (1.21 ± 0.47); hypokinesia (1.65 ± 0.77); akinesia (2.75 ± 0.85). Sensitivity and the specificity of semiquantitative venous myocardial contrast echocardiography for early prediction of functional recovery is 90% and 69% , respectively ($\chi^2 = 76.2$; $p < 0.001$). The global wall motion score index improved in contrast positiv patients (more than 50% of initial akinetic segments show score 1 or 2) (1.607 ± 0.30 vs. 1.295 ± 0.25; $p < 0.001$), but did not change in the contrast negative patients (1.702 ± 0.38 vs. 1.603 ± 0.33; p = NS). *Conclusion:* Functional recovery after AMI can be predicted with VMCE immediately after successful reopening of IRA. The post-PTCA contrast intensity of an infarcted segment is closely related to its subsequent functional status.

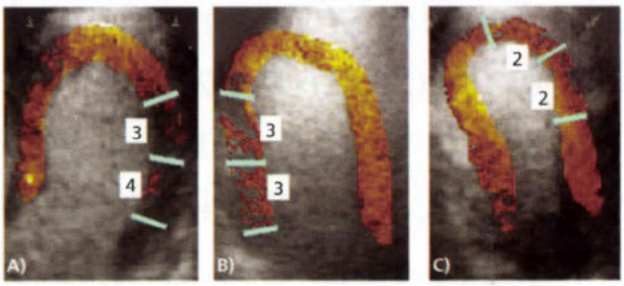
Key words: myocardial contrast echocardiography, myocardial infarction, viable myocardium, microcirculation

Az akut myocardialis infarctus (AMI) korai terápiájában döntő az infarctus területét ellátó artéria (infarct related artery, IRA) átjárhatóságának mielőbbi biztosítása. A reperfúziós kezelés során elért TIMI 3 (thrombolysis in myocardial infarction) áramlás esetén jobb a későbbi systolés pumpafunkció, mely az AMI betegek mortalitásának döntő meghatározója (14, 23). Ugyanakkor intracoronariásan adott kontrasztanyaggal végzett myocardialis kontraszt-echokardiográfiás vizsgálatokkal (MKE) igazolták,

Rövidítések: AMI = akut myocardialis infarctus; CK = kreatinkináz; IRA = infarct related artery (infarctus területét ellátó artéria; PTCA = perkután transzluminális koronáriaangioplasztika; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction (thrombolysis myocardialis infarctusban); VMKE = vénás myocardialis kontraszt ultrahang; WMS = wall motion score index (falmozgás core index)

hogy az IRA TIMI 3 áramlás mellett az ép myocardialis perfúzió is szükséges feltétele a későbbi systolés kamrafunkció javulásának (9, 10). A TIMI 3 epicardialis coronariaáramlás melletti perfúziókiesést nevezzük „no-reflow" jelenségnek (11). A fenti megfigyelést számos más és hasonló módszerrel végzett vizsgálat is megerősítette (5, 6, 15, 16, 18, 19).

Célunk közvetlenül a sikeres reperfúziós terápia után vénás myocardialis kontrasztultrahanggal (VMKE), szemikvantitatív módon megítélt microvascularis integritás és a későbbi szegmentális és globális myocardialis systolés funkció közötti összefüggés vizsgálata volt.



1. ábra: (A) négyüregű kép, lateralis AMI, a „sikeres" primer PTCA ellenére a lateralis basalis és középső szegmentekben jelentős kontraszthiány, az utánkövetés során nincs funkcionális javulás. **(B)** kétüregű kép, inferior infarctus, az inferior basalis, középső szegmentekben súlyos kontrasztkiesés, funkcionális javulás nincs. **(C)** kétüregű kép, anterior AMI, az anterior apicalis, középső szegmentben csak kissé károsodott a kontrasztfelvétel, az utánkövetés során a két szegment már normokinetikus volt

Módszer

Betegbeválasztás

Első 12 órán belüli AMI-os betegeket vizsgáltunk. Az időintervallum hosszabb is lehetett (24 óra), amennyiben a betegnek a felvételkor még anginás fájdalma volt. A betegek sikeres revascularisatiós terápián (primer PTCA) estek át: TIMI 3 IRA áramlás közvetlen a PTCA után és a 14 napos ismételt koronarográfia során is. Az AMI diagnózisa a következő kritériumokon alapult:

– > 30 percig tartó típusos anginás fájdalom;

– felvételkor legalább 1 mm-es ST-eleváció, legalább két összetartozó EKG-elvezetésben;

– a kreatinkináz (CK) normális felső határértékének legalább kétszeresére való emelkedése, megfelelő MB-izoenzim-emelkedéssel a sorozatos enzimvizsgálatok során.

Kizárási kritérium volt:

– nem megfelelő minőségű ultrahangvizsgálat kép;

– korábbi myocardialis infarctus az anamnézisben, praemenopausalis életkor;

– a beteg nem volt képes a beleegyező nyilatkozatot aláírni.

Vizsgálati protokoll

A VMKE-vizsgálat közvetlenül a sikeres primer PTCA után történt (1. nap). Kétdimenziós (2D) ultrahangfelvételt végeztünk közvetlenül a VMKE előtt és kéthetes utánkövetés után (14. nap). A kéthetes kontrollvizsgálatkor ismételt coronaria-angiográfia történt. A vizsgálati protokollt a Technische Universität, München Etikai Bizottsága jóváhagyta, és minden részt vevő beteg aláírta a felvilágosítást tartalmazó beleegyező nyilatkozatot.

Intravénás myocardialis kontrasztultrahang

3 ml Optisont (Mallinckrodt Medical Imaging, Dublin, Ireland) 27 ml fiziológiás sóoldattal hígítottunk és 200 ml/h infúziós sebességgel adagoltuk intravénásan. ATL HDI 5000-es vagy Agilent-Sonos 5500-as ultrahang készülékkel harmonikus módban (1,7/3,4 vagy 1,8/3,6 MHz), intermittáló képalkotást (minden 5. szívciklusban EKG-triggerrel meghatározott végsystole) alkalmaztunk. Az így nyert csúcsi négy- és kétüregű metszeteket (metszetenként 6 szegment) S-VHS videokazettára rögzítettük, majd a korábbiakban leírtak szerint off-line digitálisan feldolgoztuk és színkódoltuk (2, 24) A kapott színkódolt képeken az akinetikus szegmentek kontraszttelítettségét szemikvantitatív skála szerint osztályoztuk: 1 = normális, 2 = kissé csökkent, 3 = jelentősen csökkent, 4 = kontrasztfelvétel nem észlelhető *(1. ábra)*. A szemikvatitatív kontrasztscore prediktív funkciójának vizsgálatakor az 1-es és a 2-es kontrasztscore-ral rendelkező szegmenteket kontraszt pozitív, a 3 és 4 kontrasztscore-értékkel rendelkező szegmenteket kontraszt negatív szegmenteknek tekintettük. A betegenkénti értékelésnél kontraszt pozitívnak tekintettünk egy beteget, ha az akinetikus szegmentek legalább 50%-a kontraszt pozitív volt, ha ennél kevesebb, a beteg kontraszt negatív volt.

A felvételeket két, a szegmentális systolés funkciót nem ismerő, kontrasztultrahangban jártas vizsgáló (min. 100 korábbi vizsgálat) értékelte, eltérés esetén konszenzussal döntöttek az adott szegment szemikvantitatív kontrasztscore-értékéről.

Kétdimenziós echokardiográfia

Felvételkor és az utánkövetés során folyamatos harmonikus módot (2,1/4,2 MHz) használtuk a szegmentális falmozgászavar megítélésére. A falmozgást a fent említett négy- és kétüregű képeken elemeztük 12 szegmentes modellen. Az egyes szegmenteket szemikvantitatív módon osztályoztuk: 1 = normális, 2 = hipokinézis, 3 = akinézis. A globális systolés funkciót a falmozgásscore-indexszel (WMSI) jellemeztük (a 12 szegment szemikvantitatív score-jának összege osztva 12-vel). A nyugalmi 2 és 4 üregű felvételeket folyamatosan videomagnóra rögzítettük. A felvételeket két független, a kontrasztfelvételeket nem ismerő vizsgáló értékelte, és amennyiben egy szegment megítélésében eltérés volt, konszenzussal döntöttek. Funkcionális javulásként értékeltük, ha egy korábban akinetikus szegmentnél a 14. napos nyugalmi 2D felvételen hipokinézist vagy normokinézist észleltünk.

Statisztikai analízis

A nominális változókat tartalmazó csoportok közötti különbséget khi-négyzet (χ^2) teszttel vizsgáltuk. A számszerű változók átlagértékét adtuk meg standard deviációval. A csoportok összehasonlítására Kruskall–Wallis és Mann–Whitney-teszteket alkalmaztuk. A csoportok közötti különbséget szignifikánsnak tekintettük, amennyiben $p < 0,05$ volt.

1. táblázat: A vizsgált betegek klinikai és angiográfiás jellemzői

Életkor, medián [25., 75. percentil]	58 [51, 63,5]
Nők, (%)	9 (14)
Mechanikus reperfúzió, (%)	63 (100)
Stent, (%)	48 (76)
PTCA, (%)	15 (24)
Fájdalom kezdetétől a reperfúzióig eltelt idő (óra), medián [25., 75. percentil]	7,7 [3-17]
CK-maximum, medián (IU/l) [25., 75. percentil]	825 [426-1410]
IRA	
LAD, (%)	31 (49)
RCA, (%)	26 (41)
LCX, (%)	6 (10)
Többér betegség, (%)	36 (57)
Q-infarctus, (%)	51 (81)
Hypertonia, n (%)	34 (54)
Hypercholesterinaemia, (%)	39 (62)
Diabetes mellitus, (%)	10 (16)
Dohányos, (%)	39 (62)

PTCA = percutan transluminalis coronaria-angioplastica; CK = kreatinkináz; IRA = infarctus területét ellátó artéria; LAD = ramus descendens anterior; RCA = coronaria dextra; LCX = ramus circumflexus

Eredmények

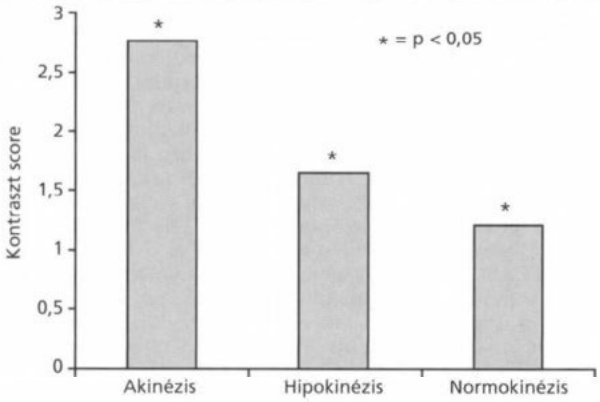
Betegek

A bevételi kritériumoknak 77 beteg felelt meg, akik közül 14 kizárásra került: 2 beteg az utánkövetési idő alatt meghalt, 1 beteg ismételt infarctust szenvedett, 4 betegnél az utánkövetés során TIMI 0-2 IRA áramlást észleltünk, 5 betegnél értékelésre alkalmatlan volt az ultrahangkép minősége, 2 betegnél nem történt meg a kontroll koronarográfia és így az IRA TIMI áramlás a 14. napon ismeretlen volt.

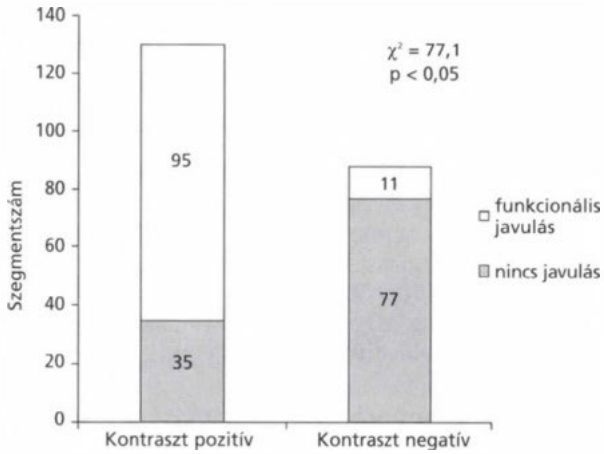
A vizsgálatban részt vevő 63 beteg klinikai és angiográfiás jellemzői az *1. táblázatban* láthatók.

A szegmentális funkció értékelése

A vizsgált 756 szegmentből 218 volt akinetikus az 1. napon. Ezen 218 eredetileg akinetikus szegment későbbi systolés funkcióját vizsgáltuk a 14. napon: 106 szegmentnél észleltünk nyugalmi javulást (40 normokinézis, 66 hipokinézis), 112 szegment akinetikus maradt. Ezen csoportokban közvetlenül a primer PTCA után észlelt szemikvantitatív kontraszt-score különböző volt: normokinézis: 1,205 (± 0,47), hipokinézis: 1,651 (± 0,77), akinézis: 2,75 (± 0,85), ($p < 0,05$) *(2. ábra)*. A 130 kontraszt pozitív szegmentből 95 mutatott későbbi nyugalmi funkcionális javulást, míg 88 kontraszt negatív szegmentből csak 11. A fentiek alapján a szegmentális nyugalmi funkciójavulás előrejelzésében a közvetlenül a sikeres revascularisatio után végzett szemikvantitatív kontrasztultrahang szenzitivitása 90%, specificitása 69%, pozitív prediktív értéke 73%, negatív prediktív értéke 88%, diagnosztikus pontossága 79% ($\chi^2 = 77,1$; $p < 0,001$) volt *(3. ábra)*.



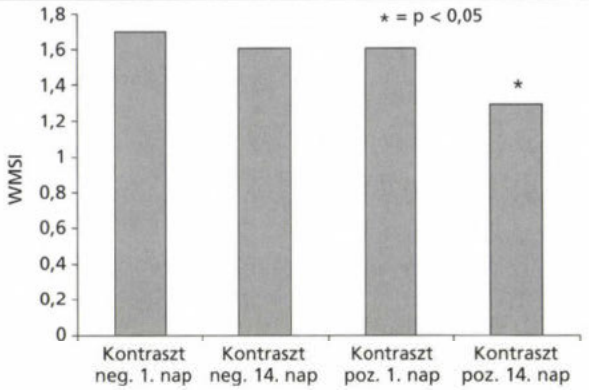
2. ábra: Szemikvantitatív kontrasztscore-értékek a külnböző funkcionális csoportokban



3. ábra: A késői szegmentális funkcionális javulás és a korai kontrasztfelvétel összefüggése

A globális funkció értékelése

A 40 kontraszt pozitív és 23 kontraszt negatív betegnél az 1. napon nem volt szignifikáns különbség a WMSI-ben (1,607 ± 0,30 vs. 1,702 ± 0,38). A 14. napon azonban a kontraszt pozitív betegeknél a WMSI kisebb volt, mint a kontraszt negatívoknál (1,295 ± 0,25 vs. 1,603 ± 0,33; $p < 0,01$). Ugyanakkor a WMSI kontraszt pozitív betegeknél az utánkö-



4. ábra: A falmozgásscore-index (WMSI) változása kontraszt pozitív és kontraszt negatív betegekben

vetésig szignifikánsan javult ellentétben kontraszt negatív betegekkel *(4. ábra)*.

Megbeszélés

Főbb megállapításaink a következők:

– a közvetlenül az AMI reperfúziós terápiája után szemikvantiatív módon megbecsült myocardialis vérvolumen és az életképes myocardium mennyisége arányos egymással,

– a reperfúziós terápia utáni korai időszakban megfelelő pontossággal jósolható meg a későbbi nyugalmi systolés funkciójavulás.

Az életképes myocardium mennyiségének megbecsülése

Az optimális eredményű (TIMI 3 IRA áramlás) reperfúziós terápia után észlelt systolés funkciózavar (akinézis) patofiziológiai okai eltérőek lehetnek: a különböző kiterjedésű necrosistól (no-reflow) a myocardialis stunningig. A fenti különböző prognózisú okok konvencionális ultrahangvizsgálattal az akut szakban nem különböztethetők meg egymástól. Az általunk bemutatott példákon jól elkülöníthető a definitív necrosis a stunningtól *(1. ábra)*.

Az epicardialis coronaria sikeres revascularisatiója esetén a stunned myocardium nyugalmi systolés funkciója az esetek többségében 2 héten belül megjavul (8). Állatkísérletekben 20–30%-os, vagy annál nagyobb kiterjedésű subendocardialis necrosis esetén az érintett területet akinetikusnak találták, a kisebb kiterjedésű necrosis esetén az elhalt subendocardium arányától függően hipo- vagy normokinézist észleltek (12, 20). Az általunk alkalmazott módszerrel a fenti csoportokban szignifikánsan különböző kontrasztintenzitást észleltünk *(2. ábra)*. A kontrasztintenzitás mértéke a megfelelően hosszú triggerintervallum esetén (például minden 5. végsystole) a myocardialis vérvolumen mennyiségével (myocardial blood volume, MBV) arányos (24). Ez arra utal, hogy közvetlenül a sikeres reperfúziós terápia után az MBV mennyisége fordítottan arányos a necrosis kiterjedésével.

A nyugalmi systolés funkciójavulás előrejezése (korábbi tanulmányok)

A korábban intracoronariásan adott kontraszttal végzett tanulmányok hasonlóan jó szenzitivitással (66–100%), de lényegesen gyengébb specificitással (18–60%) becsülték meg az utánkövetés során észlelt nyugalmi funkciójavulást (3, 4, 13). Csak egy munkacsoport talált 100%-os szenzitivitást és 90%-os specificitást, nem minden esetben optimálisan revascularizált és nem olyan homogén betegcsoporton, mint a fenti munkacsoportok vagy az általunk vizsgált csoportok (1). Az általunk elért jobb specificitásnak több oka is lehet: 1. Az intracoronariásan, bolusban adott kontraszt myocardialis mennyisége függ a bolus nehezen standardizálható sebességétől, és az egyszerre beadott nagyobb kontrasztmennyiség valószínűleg csak a súlyosan károsodott microvasculatura esetén mutatott defektust. Alacsonyabb kontrasztkoncentráció-tartományban a koncentráció-mért videointenzitás görbe meredekebb, mint az intracoronariás adagolásánál elért magasabb myocardialis koncentrációtartományban (21). Az intravénásan folyamatos infúzióban adott kontrasztanyaggal egyenletes, de alacsonyabb myocardialis kontrasztkoncentrációt érünk el, és ebben a tartományban létrejövő kontrasztkülönbségeket érzékenyebben tükrözi a videointenzitás változása. 2. A korábbi tanulmányokban a vizsgálat jellegéből fakadóan a kontrasztultrahang közvetlenül a PTCA után (10–25 perc), még a katéteres laboratóriumban történt. Mi a vizsgálatot már az intenzív osztályon, a PTCA-t követő 180. (± 24) percben végeztük. Így minden bizonnyal az állatkísérletekben észlelt (bár humán tanulmányokban eddig nem igazolt), a reperfúziós terápiát követően 2 óráig tartó reaktív hyperaemia (7, 22) nem befolyásolta vizsgálati eredményeinket, kevesebb álpozitív esetet találtunk, ami ugyancsak magyarázhatja az elért jobb specificitást.

IRODALOM: 1. *Agati, L., Voci, P., Autore, C. és mtsai:* Combined use of dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography in predicting regional dysfunction recovery after coronary revascularization in patients with recent myocardial infarction. Eur Heart J., 1997, *18*, 771-779. – 2. *Andrássy, P., Zielinska, M., Busch, R. és mtsai:* Myocardial blood volume and the amount of viable myocardium early after mechanical reperfusion of acute myocardial infarction. Heart. In press. – 3. *Bolognese, L., Antoniucci, D., Rovai, D. és mtsai:* Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *28*, 167-1683. – 4. *Brochet, E., Czitrom, D., Karila-Cohen, D. és mtsai:* Early changes in myocardial perfusion patterns after myocardial infarction: relation with contractile reserve and functional recovery. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, *32*, 2011-2017. – 5. *Brochet, E., Karila-Cohen, D., Czitrom, D. és mtsai:* Applications of contrast echocardiography in the acute phase of myocardial infarction. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 1999, *92*, 909-914. – 6. *Gibson, C. M., Cannon, C. P., Murphy, S. A. és mtsai:* Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation, 2000, *101*, 125-130. – 7. *Grayburn, P. A., Erickson, J. M., Escobar, J. és mtsai:* Peripherial intravenous myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentane emulsion: Identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischaemia. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, *26*, 1340-1347. – 8. *Ito, H., Tomooka, T., Sakai, N. és mtsai:* Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in

patients with reperfused anterior infarction. Circulation, 1993, *87*, 355-362. – 9. *Ito, H., Tomooka, T., Sakai, N. és mtsai:* Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. Circulation, 1992, *85*, 1699-1705. – 10. *Ito, H., Maruyama, A., Iwakura, K. és mtsai:* Clinical implications of the „no reflow" phenomenon. Circulation, 1996, *93*, 223-228. – 11. *Kloner, R. A., Ganote, C. E., Jennings, R. B.:* The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J. Clin. Invest., 1974, *54*, 1496-1508. – 12. *Kaul, S.:* There may be more to myocardial viability than meets the eye! (editorial comment). Circulation, 1995, *92*, 2790-2793. – 13. *Leclerq, F., Messner-Pellenc, P., Descours, Q. és mtsai:* Combined assessment of reflow and collateral blood flow by myocardial contrast echocardiography after acute reperfused myocardial infarction. Heart., 1999, *82*, 62-67. – 14. *Lenderink, T., Simoons, M. L., Van Es, G. A. és mtsai:* Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout 5 years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. Circulation. 1995, *92*, 1110-1116. – 15. *Lepper, W., Hoffmann, R., Kamp, O. és mtsai:* Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 2000, *101*, 2368-2374. – 16. *Neumann, F. J., Blasini, R., Schmitt, C. és mtsai:* Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. Circulation, 1998, *98*, 2695-2701. – 17. *Neumann, F. J., Zohlnho, D., Fakhoury, L. és mtsai:* Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blokckade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *5*, 1420-11426. – 18. *Porter, T. R., Li, S., Oster, R. és mtsai:* The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1998, *82*, 1173-1177. – 19. *Rogers, W. J. Jr., Kramer, C. M., Geskin, G. és mtsai:* Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. Circulation, 1999, *99*, 744-750. – 20. *Sklenar, J., Ismail, S., Villanueva, F. S. és mtsai:* Dobutamine echocardiography for determining the extent of myocardial salvage after reperfusion. Circulation, 1994, *90*, 1502-1512. – 21. *Skyba, D. M., Jayweera, A. R., Goodman, N. C. és mtsai:* Quantifacation of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast. Circulation, 1994, *90*, 1513-1521. – 22. *Villanueva, F. S., Camarano, G., Ismail, S. és mtsai:* Coronary reserve abnormalities in the infarcted myocardium. Circulation, 1996, *94*, 748-754. – 23. *Volpi, A., De Vita, C., Franzosi, M. G. és mtsai:* Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the GISSI-2 Data Base. Circulation, 1993, *88*, 416-429. – 24. *Wei, K., Jayaweera, A. R., Firoozan, S. és mtsai:* Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. Circulation, 1998, *97*, 473-483.

(Andrássy Péter dr., *Budapest*, Maglódi út 89–91. 1106
e-mail: andrassy22@yahoo.com)

**Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok**

szakmai programjait,
valamint
egészségüggyel,
orvostudománnyal
kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.



Az Astra Viva Plusz a kellemes autózás élményét nyújtja Önnek. Az Astra kategóriateremtő utazási komfortján túl légkondicionáló, dupla légzsák, 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. Akció: április 15 – augusztus 31. A képen látható modell felszereltsége eltér a Viva Plusz modelltől. Két doboz hűtött alkoholmentes Buckler sörrel ajándékozzuk meg a 2002. augusztus 1. és szeptember 30. között átadásra kerülő modellek tulajdonosait. Fogyasztás (vegyes): 6,2 l/100km, CO2: 149 g/km.

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*



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

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

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

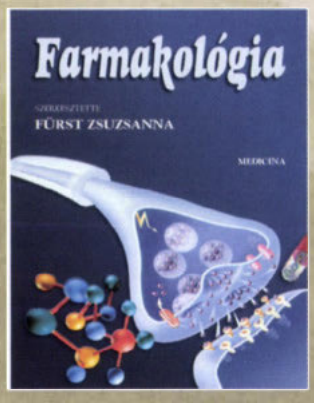
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

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

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

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

Pyloromyotomia utáni hányás congenitalis hypertrophiás pylorusstenosisban: inkomplett pyloromyotomia, visszatérő pylorusstenosis vagy gyomorkimeneti obstructio?

Fathi Khaled dr., Pintér András dr. és Farkas András dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)

A szerzők egy csecsemő kórtörténetét ismertetik, akit pyloromyotomia után visszatérő hányások miatt kezeltek. A reoperáció előtt végzett gasztroszkópia közvetlenül a pyloruscsatorna bemenetében 4–5 mm átmérőjű polypusszerű képletet mutatott ki. A beteg ismételt pyloromyotomiát követően gyógyult.

Kulcsszavak: congenitalis hypertrophiás pylorusstenosis, Weber–Ramstedt-pyloromyotomia

Emesis following pyloromyotomy in congenital hypertrophic pyloric stenosis: incomplet pyloromyotomy, recurring pyloric stenosis or obstruction in the gastric outlet? The authors present a case of an infant who was treated for recurrent vomiting following pyloromyotomy. Gastroscopic examination showed a polypoid tumour of 4–5 mm in diameter located at the antral region. The patient recovered following re-pyloromyotomy.

Key words: congenital hypertrophic pyloric stenosis, Weber-Ramstedt pyloromyotomy

A congenitalis hypertrophias pylorusstenosis (c.h.p.s.) viszonylag gyakori kórkép, előfordulása 1,9/1000 élveszületés (7). A betegség kezelése a Weber-Ramstedt szerinti pyloromyotomia (p.m.). A műtét morbiditása és mortalitása alacsony, hatásfoka igen jó (1). A ritkán előforduló sebészi komplikációk a következők: duodenum vagy pyloruscsatorna nyálkahártyájának perforatiója, műtét utáni hányás, sebgyógyulási zavar, hasfali hernia (3). Közleményünkben egy csecsemő esetét ismertetjük, akiben p.m. utáni perzisztáló hányás miatt – UH-, gyomorpasszázs vizsgálatot és felső endoszkópiát követően – ismételt p.m.-t kellett végezni.

Esetismertetés

40. gestatios hétre 2800 g-mal született fiúgyermek. A kezdeti súlyesést követően a csecsemő 150–200 g-ot gyarapodott hetente. Panaszai öthetes korában kezdődtek. Etetés után egyre gyakoribbá váló bukások, majd sugárhányások léptek fel, mely miatt felvették egy megyei kórház gyermekosztályára. Laboratóriumi paramétereiben eltérést nem találtak. UH-vizsgálat a pylorusizomzat 4–5 mm-es megvastagodását, a pyloruscsatorna beszűkülését, megnyúlását (18 mm) mutatta. C.h.p.s miatt Weber–Ramstedt p.m.-t végeztek. A pylorus izomzata típusosan megvastagodott volt. A posztoperatív időszakban a csecsemő per os táplálásának megkezdését követően bukásokat, a 4. műtét utáni napon sugárhányásokat észleltek. Az UH-vizsgálat posztoperatív ödémát, esetleg recidív pylorusstenosist valószínűsített. Felső passzázsvizsgálat során csak kevés kontrasztanyag jutott át a pyloruscsatornán. Mivel a gyermek a kontrasztanyagot kihányta, a késői felvételek nem voltak értékelhetőek. A klinikai kép és a röntgenvizsgálat alapján recidívára gondoltak és reoperációt terveztek. A szülők kérésére a csecsemőt további vizsgálatok és kezelés céljából intézetünkbe irányították.

Klinikánkon fizikális vizsgálat során etetés közben pylorustumornak megfelelő terime volt tapintható. UH-vizsgálat megnyúlt pyloruscsatornát mutatott és nyálkahártya-ödémát valószínűsített. A megvastagodott mucosa miatt az izomvastagság megítélése csak fenntartással volt értékelhető. A gyomorpasszázs-vizsgálat kezdetén a kontrasztanyag alig ürült a pyloruscsatornán keresztül, azonban 2 óra múlva a kontrasztanyag 2/3-a már a vékonybelekben volt. Ennek alapján a lassú gyomorürülés hátterében pylorusspasmust tételeztünk fel.

A fenti leletek alapján, tekintettel a műtét óta eltelt 6 napra, a leírás szerint „lege artis" elvégzett pyloromyotomiára és posztoperatív nyálkahártya-ödéma lehetőségére gondoltunk és néhány napos várakozás mellett döntöttünk. Az ectasiás gyomor tehermentesítése miatt szondát hagytunk vissza a gyomorban. 48 órával a szonda eltávolítása után fokozatos per os táplálás mellett ismét bukások, hányások, majd sugárhányások jelentkeztek. Mivel több napos konzervatív kezelési próbálkozás az állapoton nem változtatott, ezért a p.m. utáni 12. napon diagnosztikus és esetleg tágítási céllal endoszkópiát végeztünk. A gyomortükrözés teljes ideje alatt zárt pylorust észleltünk. A kissé

ödémás pylorusbemenet peremén a hátsó faláról eredő kb. 4 mm átmérőjű széles alapú polypusszerű képlet volt látható, mely a pylorus lumenének feküdt, de onnan elbillenthető volt *(1. A ábra)*. Megkíséreltük a pyloruscsatorna pneumatikus tágítását, azonban a 6 mm-es átmérőjű ballonnal történő tágítás után újra összezáródott a pyloruscsatorna. A pyloruscsatorna bizonytalan átjárhatósága, valamint a polypusszerű képletnek a pyloruscsatornából való eredése miatt a polypus eltávolításától eltekintettünk, és műtéti feltárás mellett döntöttünk. A műtét előtti tervünk az volt, hogy ha pylorusizom-hypertrophiát találunk, akkor p.m.-t végzünk, ha nem, akkor eltávolítjuk a polypusszerű képletet. Az exploratio során olivabogyószerű, kemény, megvastagodott falú pylorust találtunk *(1. B ábra)*, a korábbi behasítás nyoma már alig volt látható. A metszésvonal inkább a pylorusizomzat aboralis felére terjedt ki, a pylorus proximalis része és a gyomorra terjedő terület érintetlennek tűnt. A pylorus aboralis részéhez tapadt csepleszt leválasztva, a lumenből néhány csepp gyomornedv ürült a nyálkahártyán lévő kölesnyi, nem friss perforációs nyíláson keresztül. Ekkor a pylorus korábbi behasításával párhuzamosan, attól kb. 4–5 mm-re, ép területen újabb p.m.-t végeztünk *(1. C ábra)*. A pylorus izomzata vastag (kb. 4 mm), kissé ödémás volt. Az előző műtét során keletkezett perforációs nyílásra csepleszt varrtunk, a gyomorban szondát hagytunk. A csecsemő parenteralis antibiotikumot kapott. A gyomrot 48 órán keresztül folyamatos szívással tartottuk üresen. A posztoperatív szak eseménytelenül zajlott, a 4. naptól kezdve emelkedő adagokban per os táplálást kezdtünk, melyet a csecsemő jól tűrt. A beteget a műtét után egy héttel teljes per os táplálás mellett emittáltuk. A csecsemő 1 évvel a műtét után jól fejlődött, tünet- és panaszmentes volt.



1. ábra: Endoscopos ill. műtéti leletek. **(A)** Pylorus hátsó faláról induló, 5 mm átmérőjű polypusszerű képlet, mely szelepszerűen elzárta a pylorus lumenét. **(B)** Megvastagodott falú, kemény tapintatú fényes olivabogyó-szerű pylorus. **(C)** Újabb pyloromyotomia. A megvastagodott pylorusizom széthúzása után látható a sebben előboltosuló mucosa.

Megbeszélés

A c.h.p.s. műtétje után a visszatérő (perzisztáló) hányás ritka, prevalenciája 2% alatt van (2). *Schärli* és *Leditschke* kimutatta, hogy a p.m. után 5–6 óráig áll fenn a gyomor inaktivitása, azonban a normálistól eltérő perisztaltika a posztoperatív 4–5. napig még kimutatható (6). Ennek ellenére, a szájon át történő táplálás növekvő adagokban a műtét után már 12–18 órával megkezdhető.

Néhány szerző úgy véli, hogy a helyesen elvégzett p.m. után jelentkező hányás oka a pylorusstenosis recidívája is lehet. *Van Heurn és mtsai* ismertettek egy esetet, ahol 3 hetes fiúban kielégítően végzett p.m.-t követően ismételt pylorushypertrophia alakult ki, a beteg végül repyloromyotomiára szorult (2). Ennek alapján az a vélemény alakult ki, hogy a c.h.p.s. veleszületett jellege mellett a progresszivitás is lényeges tényező. A pylorusizomzat hypertrophiája a műtét után folytatódhat, az izomzat jelentős vastagságot érhet el, és ezzel gyomorkimeneti kompressziót és a tünetek visszatérését eredményezheti (5).

A műtét után perzisztáló hányás leggyakoribb oka valószínűleg az inkomplett p.m. A kevésbé tapasztalt sebész a perforációtól való félelmében nem hasítja be az izomzatot teljes hosszban és nem választja szét azt teljes vastagságban. Irodalmi adatok szerint a p.m. után a hányás főleg akkor perzisztál, ha az izomzat behasítása a gyomor irányában nem történt meg kielégítő hosszban és mélységben (3). A helyesen kivitelezett p.m. során az izomzatot annyira szét kell választani, hogy a szélek között a mucosa az antrumtól a bulbus duodeniig előboltosuljon. Esetünkben a klinikai kép, az UH-lelet, a felső passzázsvizsgálat, az endoszkópia, a ballonos tágítás és a műtéti lelet azt valószínűsítette, hogy a p.m. nem volt teljes. Az első beavatkozás során a pyloruscsatorna distalis részén keletkezett – fel nem ismert – fedett perforáció egyéb tünetek hiányban nem lehet felelős a hányásért.

A p.m. utáni perzisztáló (visszatérő) hányás oka lehet a korábban fel nem ismert gyomorkimeneti obstrukció (például polypus) is. *Kim és mtsai* egy kéthónapos csecsemő esetét ismertetik, akinél a p.m. után visszatérő hányásai hátterében UH-vizsgálattal a distalis antrum mucosájából eredő szövetszaporulatot (polypus) mutattak ki, mely intermittálóan elzárta a pyloruscsatornát (4). Betegünk endoszkópos vizsgálatakor is (4–5 mm átmérőjű) polypusszerű elváltozást észleltünk a pyloruscsatorna bemenete előtt, mely az amúgy is szűk pylorus lumenét elzárhatta, azonban a repyloromyotomia után a hányás megszűnt. Így a polypusnak vélt szövetszaporulat kóroki szerepét elvethetjük, ismételt gyomortükrözést ezért nem végeztünk.

Esetünk és irodalmi közlések alapján mondhatjuk hogy a postpyloromyotomiás hányás kezelése kezdetben konzervatív, de amennyiben az 5–7 napon túl is fennáll, akkor részletes kivizsgálás után (laboratóriumi, ultrahang-, röntgenvizsgálat) ismételt p.m. végzése válhat szükségessé.

IRODALOM: 1. *Benson, C. D.:* Infantile hypertrophic pyloric stenosis. In Pediatric Surgery, 4th ed. Szerk.: Welch, K. J., Randolph, J. G., Ravitch és mtsai. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986, 811-815. old. – 2. *van Heurn, L. W., Vos, P., Sie, G.:* Recurrent vomiting after successful pyloromyotomy. Pediatr. Surg. Int., 1999, *15*, 385-386. – 3. *Hulka, F., Harrison, M. W., Campbell, T. J., és mtsai:* Complications of pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis. Am. J. Surg., 1997, *173*, 450-452. – 4. *Kim, S., Chung, C. J., Fordham, L. A., és mtsai:* Coexisting hyperplastic antral polyp and hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr. Radiol., 1997, *27*, 912-914. – 5. *Rollins, M. D., Shields, M. D., Quinn, R. J. M. és mtsai:* Pyloric stenosis: congenital or aquired? Arch. Dis. Child., 1989, *64*, 138-139. – 6. *Schärli, A. F., Leditschke, J. F.:* Gastric motility after pyloromyotomy in infants: a reappraisal of postoperative feeding. Surgery, 1968, *64*, 1133-1137. – 7. *Schechter, R., Torfs, C. P., Bateson, T. F.:* The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. Paediatr. Perinatol. Epidemiol., 1997, *11*, 407-427.

(Fathi Khaled dr., *Pécs*, József A. u. 7. 7623
e-mail: khaledfathi@hotmail.com)

Alkohológia

Alkoholfogyasztás és dementiakockázat: a Rotterdam-tanulmány. Ruitenberg, A. és mtsai (Department of Epidemiology and Biostatistics, Eramus Medical Centre, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, Hollandia [Dr. Monique M. B. Breteler e-mail: breteler@ epib.fgg.eur.nl.]): Lancet, 2002, *359*, 281-286.

Kiindulási alapnak véve, hogy (egyrészt) a kismértékű, ill. mérsékelt alkoholfogyasztás a szívkoszorúérmegbetegedések, az ischaemiás stroke, valamint az időskorúak összhalálozásának kockázatát is csökkentő tényező, (másrészt) a vascularis megbetegedések és a kognitív funkciók romlása, ill. a dementia kapcsolatban állnak egymással, hipotézisként fogalmazódott meg a szerzőkben, hogy a kismértékű, ill. mérsékelt alkoholfogyasztás a dementia és Alzheimer-betegség kockázatát is csökkenti. (Ugyancsak a borfogyasztással összefüggésben, de hipotézisüket alátámasztó eredményekre vezetett egy korábbi, Franciaországban lefolytatott lakosságmegközelítésű, prospektív tanulmány.)

Vizsgálatukat a Rotterdam Study, egy lakosságmegközelítésű prospektív csoporttanulmány keretébe iktatták, Rotterdam külvárosának 7983 főnyi 55 éves és a fölötti életkorú lakosa köréből gyűjtve az adatokat. E körből a szűkebb, 5395 fős lakossági mintába azok kerültek, akik az 1990–1993 közti bázisvizsgálatok idején dementiamentesek voltak, amellett az alkoholfogyasztásukra nézve adatokat szolgáltattak. A kiterjesztett követéses vizsgálatokra 1993–1994-ben és 1997–1999-ben került sor. A követés 1999 végéig (99,7%-ban) „közel komplett"-nek volt mondható.

Az átlagosan hatéves követés során 197 főnél fejlődött ki dementia (146 esetben Alzheimer-betegség, 29 esetben vascularis, 22 esetben pedig egyéb dementia). A medián alkoholfogyasztást 0,29 ital/napnak találták. Legfőbb vizsgálati eredményként könyvelték el, hogy a kismértékű, ill. mérsékelt (napi 1–3 italnyi) alkoholfogyasztás szignifikánsan csökkenti általában a dementia, különösen pedig a vascularis dementia kockázatát (legszembetűnőbben a férfiak körében). A különböző italféleségek tekintetében az eredmény közel azonosnak mutatkozott, így a kockázatcsökkentő hatást magának a bevitt alkoholmennyiségnek tulajdonítják.

Diszkussziójukban rávilágítanak a vizsgálat némely gyengéjére (mindenekelőtt az alkoholfogyasztásra vonatkozó kérdőíves adatgyűjtés „korlátaira"), amellett felvázolják azokat a lehetséges mechanizmusokat, melyeknek tulajdonítható a napi 1–3 italnyi alkoholfogyasztás és a dementia közötti – általuk talált – inverz viszony.

[Ref.: A Szerkesztőség felkérésére készült referátum lábjegyzetéből ezúttal sem hiányozhat azon észrevétel, amely az alkohol „védő", „jótékony", „kockázatcsökkentő" hatásával kapcsolatban megjelentetett korábbi referátumok némelyikének kapcsán már megfogalmazásra került, s amelyre e helyt csak utalunk (Például Orv. Hetil., 1997, 138, 763, 1998, 139, 1772.). Túl azon, hogy a Szerzők kissé nagyvonalúan kezelik az „1 ital" kérdését, amikor eltekintenek attól, hogy az olvasó tudtára adják, vajon hány grammnyi tisztaszesz értendő alatta vizsgálatukban, a diszkussziójukban általuk megfogalmazottakkal összhangban, nyomatékot kell kapjon, hogy a hasonló felmérések rákfenéje – a kérdőíves begyűjtéssel szerzett (esetükben a bázisvizsgálatot megelőző évi) alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok megbízhatóságának kérdése – itt is visszaköszön. A gyakorló orvosban mindenesetre kételyek merülnek föl, hogy – miként arra vonatkozó adat az 1. táblázatban szerepel! – a több ezres lakossági minta csupán 3,1%-a fogyaszt(ott) napi 4 vagy annál több italt. Hogy a Rotterdam Study-ban egy „túl józan" populáció került kiválogatásra, annak elbírálását segítsék az alábbiak: „Jóllehet az alkohol- és droghasználat prevalenciája a korral csökken, azért még általános probléma marad. A kockázati ivás prevalenciája 60 év fölötti férfiaknál 15, nőknél 12%." (Adams, W. L., Barry, K. L.,Fleming, M. F.: Screening for problem drinking in older primary care patients. JAMA, 1996, 276, 1964-1967. In Nemzetközi egészségügyi oktatási modell az alkoholbetegség megelőzésére és gyógykezelésére. Az NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), az Ifjúsági és Sport Minisztérium, az Egészségügyi Minisztérium és a Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet közös kiadványa, Budapest, 2001. 12. modul, 10-11.]

Péter Árpád dr.

Alvászavarok

Obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő egyének baleseti kockázatának megítélése utazási szimulátor segítségével. Orth, M., Leidag, M., Kotterba, S. és mtsai (Med. Klinik u. Poliklinik, Abteil. f. Pneumologie, Allergologie u. Schlafmedizin. Bürkle-de-la-Camp-Platz 1. 44789 Bochum): Pneumologie, 2002, *56*, 13-18.

Az alvászavarok, amelyek a nappali ébrenlétet befolyásolják, fontos szerepet játszanak a közlekedési és munkahelyi balesetek előfordulásánál, mert ezek zömükben fáradtságból erednek. 1991-ben Bajorországban az autópályán történt 204 halálos kimenetelű baleset közül 49, az esetek 24%-a a volánnál történt elalvás miatt következett be. 1988-ban az USA-ban a fáradtságból adódó munkahelyi és közlekedési balesetekből származó kár összesen 43–56 milliárd dollárra becsülhető. Feltételezik, hogy az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) okozza a nappali aluszékonyságot. Az OSAS-ban szenvedő betegek esetén a baleseti kockázat 2–7-szeresére növekedett. A balesetek gyakoriságát vizsgáló eljárások a biztosítók statisztikájának, az anamnesztikus adatokon és az útszimulációs vizsgálatokon alapulnak.

A szerzők jelen tanulmányukban azt vizsgálták, hogy az utazási szimulátor a megnövekedett baleseti rizikó vonatkozásában értékelhető adatokat nyújt-e az OSAS-ban szenvedők esetében a folyamatos pozitív légúti nyomáskezelés (CPAP-terápia) előtt és alatt. Az eredményeket összevetették egészséges egyének adataival. A vizsgálatba 31 poliszomnográfiával bizonyított OSAS-beteget vontak be (apnoe-hypopopnoe index 24,8 ± 21,5/h) és útszimulátorral végezték a méréseket a terápia bevezetése előtt, valamint 2 nappal és 42 nappal a CPAP-terápia bevezetése után. Az eredményeket 10 egészséges kontrollszemély vizsgálatával vetették össze, akiknél az OSAS-t poliszomnográfiával kizárták. Az utazási szimulátorral mért teljesítmény a baleseti előfordulást és a koncentrációs hibák vonatkozásában is szignifikáns különbséget mutatott az egészséges egyének és az OSAS-ban szenvedők között. A baleseti elő-

fordulás OSAS-ban a terápia előtt 2,7 ± 2, míg a kontrollcsoportban 1,3 ± 1,5 volt ($p < 0,05$). A koncentrációs hiba előfordulása OSAS-ban 12,4 ± 5,1, a kontrollcsoportban 7,1 ± 3,2 volt ($p < 0,01$).

A mérési eredmények kimutatták, hogy mind a rövid, mind a közép idejű CPAP-kezelés a baleseti veszélyeztetettség és a koncentrációs hibák jelentős csökkenését eredményezte az útszimulációs tesztben. A baleseti előfordulás OSAS-ban a CPAP-kezelés után 2 nappal 1,5 ± 1,4 ($p < 0,01$), a kezelés után 42 nappal 0,9 ± 1,3 ($p < 0,001$) volt. A koncentrációs hiba előfordulása a 2 napos kezelést követően 6,5 ± 3,9 ($p < 0,001$), 42 napos kezelés után 4,9 ± 3,3 ($p < 0,001$) volt.

A közlemény alátámasztja, hogy az utazási szimulátor adekvát mérési eszköz az OSAS-ban szenvedők baleseti kockázatának megítélésében és a CPAP-terápia hatásosságának méréséhez.

Prugberger Emil dr.

Alvás és baleseti kockázat. Hein, H. (Zentrum f. Pneumologie u. Thoraxchirurgie, Wöhrendamm 80-22927. Großhansdorf): Pneumologie, 2002, *56*, 11-12.

A közlekedési balesetekhez nagymértékben járul hozzá az aluszékonyság. Ennek a következménye az autópályán történő minden harmadik halálos baleset, és az ott bekövetkező összes baleset 56%-a éjszaka történik. 40 órás ébrenlét után a vizuális inger alapján létrejövő reakcióidő csaknem megduplázódik.

Egész napos álmossághoz vezetnek az alvással kapcsolatos légzési zavarok, az obstrukció miatt bekövetkező apnoe és hypopnoe. Ilyenkor az ébrenlétekkel megszakított alvás nem ad megfelelő üdítő pihenést. Ezért az obstruktív alvási apnoe szindrómában (OSAS-ban) szenvedő betegek fontos rizikófaktorai a közlekedési baleseteknek. Az OSAS-ban szenvedők 6,3–7,3-szor magasabb kockázati tényezőt jelentenek normális egyénekkel összehasonlítva.

Az 1988-as statisztikai adatok alapján az USA-ban 43–56 milliárd dollárra becsülik az OSAS következtében a nappali álmosság miatt történt baleseti károkat. De nem minden OSAS-ban szenvedő egyénnél van nappali álmosság. Ezért tudományosan megalapozatlan és értelmetlen lenne valamennyi OSAS-beteget a közúti közlekedésből és valamennyi olyan tevékenységből kizárni, amely fokozott figyelmet igényel.

Szimulációs teszt végzése javasolt a figyelemcsökkenés mérésére. A szokásos tesztek során mindig a figyelem egyénre szabott jellegét vizsgálják, mint például a figyelem tartóssága, megosztottsága, monoton körülmények közötti éberség, rövid és hosszú távú emlékezet, különböző tanulási folyamatok és munkára való koncentráció.

Az utazási szimulátor viszont mindennapi eseményeket, helyzeteket teremt, mellyel kombinált agyi tevékenységet vizsgál. Az utazási szimulátor teszt csupán a valóság színlelése, utalás az országúti baleseti veszélyeztetettségre, de abból nem lehet abszolút következtetéseket levonni. Ez abban is tükröződik, hogy az OSAS-betegek baleseti aránya a teszt során „csak" kétszer volt magasabb, mint a kontrollszemélyeké, holott a statisztika ennél sokkal magasabb adatokat mutat. Hathetes folyamatos pozitív légúti nyomáskezelés (CPAP) után az OSAS-ban szenvedő betegeknél addig 7-szeres kockázat helyett normálértékek mutatkozhatnak.

Hasznos lehet standardizált kérdőív segítségével bizonyos tünetek összevetése, mint például nappali fáradtság, elalvási hajlam, korlátozott teljesítőképesség, reggeli pihent ébredés CPAP-terápia előtt és alatt. A CPAP-terápia során a korábbi patológiás értékek normalizálódtak, ezért az utazási szimulátorról le lehetne mondani, mivel azonban a kérdőívek csak szubjektív adatokat szolgáltatnak, a manipuláció sokféle lehetősége áll fenn. A vezetői engedély kiadásához azonban a balesetek súlyos következményei miatt szigorú követelményeket kell támasztani, ezért objektív kritériumok felállítása szükséges. Itt játszik nagy szerepet az utazási szimulációs teszt, amely az egyszerű tesztekkel összevetve a járművezetés egész komplex folyamatára kiterjed.

Az útszimulációs tesztet a magas ráfordítási költségek miatt csak akkor indokolt használni, ha az előzetes adatok alapján a csökkent éberség és figyelem a közlekedésben való részvételt kétségessé teszi. Ha a multiplex alváslatencia teszt és az ébrenlétfennmaradási tesztek egyértelműen kóros értékeket mutatnak, de a reakcióidő tesztjei normálisak és elalvási problémák nélkül az illető személy mindaddig balesetmentesen vezetett, akkor indokolt az utazási szimulációs teszt elvégzése, amely az „arany standardot" jelenti.

Természetesen a legjobb gyakorlati teszt a közúti forgalomban való részvételi teszt lehetne, amely azonban érthető okok miatt nem kivitelezhető.

Prugberger Emil dr.

Betegbiztosítási kérdések

Az imádkozás megnyugtat. Bernardi, L. és mtsai. Fortschr. Med. 2002, *144*, 26.

Egy kísérlet során 23 egészséges ember légzésszámát, vérnyomását és az a. cerebri mediában az áramlás sebességét mérték nyugalmi helyzetben és imádkozás közben. Az olvastatott imaszöveg latin nyelven (Olaszországban) az Ave Maria és egy Yoga szöveg volt. Az eltérés főleg a légzésszámban mutatkozott, mert ez 14,1 volt eredetileg, és imádkozás közben 6-ra csökkent.

Ebből arra következtet a szerző, hogy az imádkozás megnyugtatóan hat a betegekre, tehát adott esetben meg lehet próbálni ezt a kezelésbe beépíteni. Hasznos lehetne, ha a betegbiztosító az imádkozást hatékony kezelésnek ismerné el „hivatalosan"is.

Aszódi Imre dr.

Családorvostan

Háromperces medicina. Lillau, H., Fortschr. Med., 2002, *144*, 52.

Németországban, amikor az orvosi munkát lebecsülik, gyakran használják a *Dreiminutenmedizin* kifejezést. A szerző a kifejezés eredetét kutatva ráakadt Enid Bálint: Fünf Minuten pro Patient című könyvére, amit – német nyelven – 1975-ben adtak ki. Az eredeti angol nyelvű könyv címe azonban Six Minutes for the Patient volt. Honnan származik ez az egyperces különbség?

A könyv kiadása idején orvosellenes volt a közhangulat, a betegeket egyenrangú és felvilágosított egyedekként kezelték, és ennek megfelelően rövidítették a betegekre fordított időtartamot 3 percre.

Abban az időben terjedt el a Stumme Medizin (néma orvoslás) kifejezés is, és ez is egy könyv címéből (Lüth: Sprechende und stumme Medizin) eredt. Úgy látták, hogy a nagy klinikák sok géppel felszerelt rendelőiben csak a gépek dolgoznak, az orvosok szótlanok. Hideg gépi orvoslásnak is nevezték e munkamódszert.

Bálint az eredeti 6 perces időtartamot az általános – házi – orvosnak ajánlja: ezt a hatpercet szánja rá a betegre ahhoz, hogy megnyerje a beteg bizalmát, oldja a feszültségét.

A 3 perc viszont csak rosszindulatú kifejezés, hisz a statisztika szerint átlagban 7,5 perc jut a valóságban egy betegre és negyedévenként ötször keresi fel az orvost, tehát 37,5 percet foglalkozik mindenkivel az orvos.

[Ref.: Napjainkban is igen aktuális ez a kérdés, amikor mind gyakoribbak az orvosperek, amikor azért ítélik el az orvost, mert nem mondott el mindent – mellékhatást, veszélyt – a betegnek.]

Aszódi Imre dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

***In vitro* fertilizáció révén született gyermekek neurológiai követelésének eredményei: egy populációs vizsgálat eredményei.** Strömberg, B., Dahlquist, G., Ericson, A. és mtsai (Department of Women and Child Health, University Children's Hospital, Uppsala, Svédország): Lancet, 2002, *359*, 461.

Az *in vitro* fertilizáció (IVF) az 1970-es évek vége óta jelent elérhető lehetőséget a megtermékenyítési problémákkal küszködő párok számára, s manapság az eljárás világszerte elterjedt és alkalmazott, így Svédországban az újszülöttek 2%-a IVF segítségével születik. Számos vizsgálat elemezte az IVF perinatalis és neonatalis hatásait. Ezek révén felismerték, hogy a módszer kapcsán emelkedik az ikerszülések, a koraszülések és az alacsony súllyal született újszülöttek száma, a természetes fogantatás során születetett gyermekekhez képest.

Tanulmányukban a szerzők retrospektív kohorszvizsgálat keretében az IVF segítségével született gyermekek neurológiai fejlődését elemezték. A vizsgálatban a Svédországban 1982 és 1995 között IVF segítségével született gyermekek, illetve minden egyes gyermek esetében két illesztett kontroll vett részt, így összesen 5680 IVF után született gyermeket és 11 360 kontrollt vizsgáltak. A 2060 IVF utáni ikerszülésből született gyerekhez 4120 nem IVF kapcsán született ikergyermeket illesztettek, mint kontrollszemélyt. A neurológiai szövődményekkel kapcsolatos adatokat a svéd neurohabilitációs centrumok adatai alapján elemezték. A követés során a BNO-10 gyermekneurológiai kategóriái alapján 20 csoportot hoztak létre, amelyben a legjelentősebb kórképeket és szindrómákat szerepeltették. A hat leggyakoribb diagnózis a cerebralis paresis, pszichomotoros fejlődésben való elmaradás gyanúja, congenitas malformatio, mentális retardáció, kromoszóma aberráció, magatartászavar voltak.

A szerzők eredményei szerint az IVF után született gyermekek esetében gyakrabban volt szükség neurorehabilitációs centrumokban történő gondozásra, mint a kontrollgyermekek esetében. A leggyakoribb neurológiai betegség az IVF után született gyermekek esetében a cerebralis paresis volt, amely az IVF utáni ikrek esetében még gyakoribb volt, mint az IVF után született nem ikergyermekek között. A fejlődésbeli elmaradás gyanúját négyszer gyakrabban állapították meg IVF után, mint természetes fogantatás kapcsán született gyermekek esetében.

A tanulmány talán legeredetibb adata, hogy az IVF után született ikrek neurológiai követés során nem találtak különbéget a kontrollként szereplő ikergyermekek idegfejlődési és neurológiai státusához viszonyítva, azonban az alacsony születési súly és a koraszülöttség emelte a valószínűségét a neurorehabilitációs gondozás szükségességének. A tanulmány adatai világosan rámutatnak tehát, hogy míg az IVF kapcsán született gyermekek kockázata nagyobb neurológai problémák – azok közül is elsősorban cerebralis paresis – iránt, addig ezen jelenség okát nem maga a fogantatás módja képezi, hanem az azzal összefüggésben sokkal gyakrabban megjelenő ikerterhesség, koraszülés és dysmaturitás.

A dolgozat praktikus klinikai következményeként a szerzők azt hangsúlyozzák, hogy mivel a koraszülöttségi mutatók jelentősen redukálhatók IVF esetében egy embrió implantációjával, ezen módszer kizárólagossá tételével az IVF utáni neurológiai szövődmények gyakorisága jelentősen csökkenthető lenne.

Csábi Görgyi dr.

Mikor gondoljunk a gyermek ellen elkövetett bántalmazásra, meggyalázásra, elhanyagolásra, erőszakra? Riem, S. Fortschr. Med., 2002, *144*, 16.

Egyes szakértők szerint minden tizedik gyermek ellen a 18. életévéig elkövetnek valamilyen bűncselekményt, noha ezek közül csak nagyon kevés válik nyilvánvalóvá. Éppen ezért nagyon fontos, hogy a házi- és a gyermekorvos felfigyeljen az apró jelekre. Így nagyon gyanús, ha valaki pénteken – a hét utolsó munkanapján – a rendelés végén hozza el a gyermeket, és az anya által elmondott „balesettel" nem magyarázható a lelet egyértelműen. Gyanús az is, ha indokolatlanul gyakran hozza valaki a gyermekét késve vizsgálatra, vagy gyakran változtatja orvosát.

A bőr sérülése sokat elárul. Kiálló testrészek (homlok, orr, áll, tarkó, könyök, hüvelykpárna, boka, térd, sípcsont) feletti bőr valóban közönséges balesetben szokott lehorzsolódni, de a szem, arc, szájnyálkahártya, alkar hajlító oldala, hát és fenék bőrelváltozása bűncselekményre gyanús.

A hajas fejbőr sérülése a kalap-karima felett ütlegelésre gyanús. Párhuzamos véralafutások is gyanúsak (vonalzó, poroló, fakanál).

A conjunctíva és a szem körüli bevérzések fojtogatás és „rázás" következményei lehetnek.

Magatartási és/vagy beszédzavar is felette gyanús lehet.

Gyanú esetén eldöntendő, hogy mikor tegyen az orvos feljelentést?

Aszódi Imre dr.

Hygiéne

Csak meleg levegő? Fuessl, H. S. Fortschr. Med., 2002, *144*, 19.

Egy ausztrál rádiónak azt a kérdést tette fel egy műtősnő, hogy ha a steril műtőben flatulál, veszélyezteti-e a műtő sterilitását. Az irodalom ezzel nem foglalkozik, ezért egy sebész egy mikrobiológus segítségével „kísérletet" végzett.

A kísérleti alany bélgázt eresztett egy 5 cm távolságban tartott Petri-csészére, mégpedig egyszer felöltözött állapotban, egyszer pedig letolt nadrággal. Baktériumok csak a letolt nadrággal nyert anyagban voltak kimutathatók, így azt lehet az eredetileg feltett kérdésre válaszolni, hogy a ruházat megóvja a levegőt a fertőzéstől, tehát a flatus nem veszélyezteti a műtő tisztaságát.

Aszódi Imre dr.

Iatrogén ártalmak

Amiodaron által indukált pneumonitis dilatativ cardiomyopathiánál. Alter, P., Grimm, W., Maisch, B. (Klinik f. Inn. Med. Kardiologie, Baldingstraße – 35033 Marburg, Németország): Pneumologie, 2002, *56*, 31-35.

Az amiodaron (Cordarex) antiarrhythmiás szer, amelyet ventricularis és supraventricularis tachycardiák kezelésére használnak. Az amiodaronnak ritka, de potenciálisan életet veszélyeztető mellékhatása a pulmonalis toxicitás, amely tüdőfibrosishoz vezet.

A szerzők közleményükben két betegről számolnak be, akik dilatativ cardiomyopathiában szenvedtek és kamrai tachycardia miatt amiodaronkezelésben részesültek. Az első 35 éves nőbeteg, akiben hétnapos 1200 mg/die per os bevezető dózis után 200 mg/die fenntartó kezelés közben nyolc hónapos kezelési időszak után, a másik 72 éves férfiben egyhetes 1050 mg/die intravénás bevezető dózist követően 400 mg/die per os fenntartó adag mellett fejlődött ki amiodaron által indukált pneumonitis. Egyik betegnél sem tudtak kimutatni egyéb pneumonitist kiváltó okot, amelyet bronchoszkópos vizsgálattal, bronchoalveolaris lavagezsal (BAL) és transbronchialis biopsziával zártak ki. A tüdőelváltozások mindkét esetben az amiodaron elvonása után reverzíbilisek voltak.

Életveszélyes tüdőszövődményei miatt az amidaronkezelés közben a beteg tüdőállapota fokozott megfigyelést igényel. Dilatativ cardiomyopathiában és előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az amiodaron által indukált tüdőelváltozások klinikailag nehezen ismerhetők fel, mert a tünetek alig különböztethetők meg a szívelégtelenség progressziójától. Rendszeresen ellenőrizni kell a tüdő diffúziós kapacitását, melynek rosszabbodása esetén széleskörű diagnosztikus eljárásokat szükséges bevezetni, beleértve a bronchoszkópiát, BAL-t és a biopsziás vizsgálatot.

Prugberger Emil dr.

Az internet veszélyei

Fiatalok on-line szexuális csábításának kockázata és hatása. Mitchell, K. J. és mtsai (Crimes Against Children Research Center, University of New Hampshire, Durham, USA): JAMA, 2001, *285*, 3011-3014.

A szerzők 1501 10–17 éves, rendszeres internethasználó fiatal körében telefonos kikérdezés alapján tájékozódtak a nemkívánt on-line szexuális csábítás gyakoriságáról, a következményes distresszről és a kockázati tényezőkről. 1999. augusztus és 2000. február közötti időszakban a rendszeres internethasználó fiatalok 19%-a volt on-line szexuális leszólítás célpontja. Közülük is elsősorban a lányok ($p = 0,001$), idősebb tizenévesek ($p = 0,005$), valamint az ún. „bajban" lévő fiatalok ($p = 0,004$) voltak nagyobb kockázatnak kitéve. A gyakori internet- ($p = 0,01$) és főleg a chat-roomhasználat ($p = 0,001$), illetőleg az online kommunikáció idegenekkel ($p = 0,01$), szintén kockázatnövelő tényezőként szerepelt.

A fiatalok 25%-a számolt be nagymértékű distresszről (ingerültség, félelem, szégyenérzet, lehangoltság) a leszólítást követően. A distressz kockázatát fokozta a fiatalabb életkor ($p = 0,005$), agresszív leszólítás ($p = 0,001$) (például személyes kapcsolat létesítés vagy kísérlet az ajánlattevő részéről), vagy ha a leszólítás nem az otthoni számítógép használatakor, hanem idegen környezetben történt ($p = 0,001$).

Az eredmények az internethasználat előnyeit és veszélyeit feltáró további kutatásokra ösztönöznek. Szükséges, hogy a pedagógusok, az egészségügyi dolgozók és nem utolsósorban a szülők tájékozottabbak legyenek a gyermekeket on-line ér(het)ő tapasztalatokról. Az internet egyik oldalról az oktatás és a szórakozás, az ismerkedés és barátok szerzésének óriási új eszköze, ugyanakkor potenciális ártalmat is jelenthet a gyermekek fizikai és érzelmi biztonságára.

A fiatalok sebezhetősége különböző: vannak a naiv, gyakorlatlan gyermekek, akik on-line zaklatás áldozatául esnek, ugyanakkor a számítástechnikát nagyon jól értő tinédzserek kockáztató viselkedésének és bajkeresésének lehetősége a világhálóval exponenciálisan kiszélesedik. Mindkét képnek van realitása, azonban a megelőzés és a védelem szempontjából eltérő megközelítést igényelnek. Lehetőségek: A fiatalabb gyermekek érzékennyé tétele az online szexuális zaklatás veszélyeire, segíteni nekik egy betanított válaszra; professzionális tanácsadás. Az internethasználat korlátozása és tiltása általában nem célravezető.

A szerzők javasolják, hogy az online szexuális zaklatás kerüljön fel a gyermekkori veszélyek listájára.

Barkó Éva dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Angiostrongylus cantonensis okozta eosinophil meningitis járvány karib-tengeri utazók között. Slom, T. J. és mtsai (Dept. Intect. Dis., Univ. Med. School, Medicine Service, VA Chicago HCS-Laluside, 333 East Xaron, Chicago, IL 60611, USA [Dr. Stuart Johnson]): N. Engl. J. Med. 2002, *346*, 668-675.

12 jamaicai kiránduláson részt vett USA állampolgárnál észleltek visszatérésük után serosus meningitist, gyakran kifejezett eosinophilia mellett, melyet az *Angiostrongylus cantonensis* nematoda lárva fertőzésre vezettek vissza.

Az *A. cantonensis* nematoda gazdaállata a patkány leggyakrabban DK-Ázsiában és a Csendes-óceáni térségben fordul elő, de vannak közlések a karib-tengeri térségből is. Ember harmadik stádiumban lévő lárvák útján fertőződik, szennyezett élelmiszerek révén. A lárvák átvándorolnak a bélfalon, és a véráram közvetítésével a meninxekre kerülnek, ahol rövidesen elpusztulnak. A pusztuló lárvák hatása eosinophiliával járó serosus meningitisben fejeződik ki.

A konkrét esetben először két orvostanhallgató került kórházba egyre intenzívebb fej- és nyakfájással, paraesthesiákkal, majd másfél hét múlva még további hét az utazó csoportból. A vérben 44%-os, a liquorban 56%-os eosinophiliát mutatta ki. Végeredményben a 23 fős csoportból 12 betegedett meg, és 9 szorult kórházi kezelésre. Az említett vezető tünetek mellett gyakran észleltek látási zavarokat, fotophobiát. Az etiológiai diagnózis Western blot technikával sikerült az *A. cantonensis* specifikus 31 kD antigénjével szemben megjelenő antitestek kimutatásával savópárból.

A megfigyelt esetek legjellemzőbb tünete a súlyos és perzisztens fejfájás volt, mely az emelkedett intracranialis nyomásnak tudható be. A kezelésre, azon irodalmi adatok alapján, hogy a lárvák elpusztulnak, sőt pusztulásuk váltja ki a tüneteket, antihelminthicus kezelést nem alkalmaztak, viszont mások tapasztalataival egyezően a corticosteroidkezelés enyhítette a tüneteket.

A fertőzés forrása nem bizonyított. Közvetlen hazatérés előtt ún. Cézár-salátát fogyasztottak, melynek fő alkatrésze a fejes saláta. Ez Jamaicában nem rizikómentes, miután csigákban kimutatták a férget, ill. lárváit. Egyébként az *A. cantonensist* kimutatták patkányokban Kuba, Puerto Rico, Bahamák, Jamaica, a Dominikai köztársaság és New Orleans területén is.

Kétyi Iván dr.

Munkaegészségügy

Kialvatlan orvos gyakran követ el hibát. Füessl, H. B. Fortschr. Med., 2002, *144*, 19.

Egy nehéz ügyelet utáni munkanapon lassabban dolgozik az orvos, és gyakran követ el hibát. Ha a közgazdászoknak ez nem is tetszik, az alvás mással nem pótolható.

Egy sebészeti klinikán ennek bizonyítására *[Ref.: a megfigyelés miért nem elég?]* kísérletet végeztek. Az adott technikában már jártas, 24–43 év közötti, 1–41 éves sebészi praxis után 14 orvost vizsgáltak közönséges munkanapon és olyankor, ami előtt nehéz ügyeletük volt. A feladat az volt, hogy egy endoszkópos műtétet végezzenek egy maketthasüregben.

Lassabban ment a műtét és több volt a félrefogás ügyelet után, mint hétköznapon.

[Ref.: Szinte érthetetlen, hogy miért nem kötelező az orvosnak ügyelet után aludnia, hisz a gépkocsivezető sem ülhet a volán mögé, ha nem pihente ki magát. Arról nem is beszélve, hogy ha a munkaadó az orvost munkára kényszeríti – vagy esetleg csak engedi –, egy bizonyos szolgálati idő után a munkaadó legyen felelős az orvos által elkövetett hibáért és ő fizesse a biztosítást is.]

Aszódi Imre dr.

Ritka kórképek

A Proteus-szindróma sokoldalú kihívása. Biesecker, L. G. (National Human Genome Research Institute, Genetic Dieseases Research Branch, National Institutes of Health, Bld, 49, Room 4A80, Bethesda, MD 20892-4471, USA): JAMA, 2001, *285*, 2240-2243.

A szerző esetbemutatás kapcsán hívja fel a figyelmet a Proteus-szindrómára, egy ritka sporadikus betegségre, amely mozaikos formában, több szövet postnatalis túlburjánzását eredményezi. A túlburjánzás érintheti a bőrt, a subcutan szöveteket, a kötőszöveteket, a csontokat, a központi idegrendszert és a belső szerveket. A Proteus-szindróma szövődményei sokfélék lehetnek, többek között progresszív vázrendszeri deformitások, invazív lipomák, jó- és rosszindulatú daganatok, mélyvénás thrombosis pulmonalis emboliával.

A Proteus-szindróma sokoldalú kihívást jelent mind a kezelőorvosok, mind a szülők számára, tekintettel a betegség sokféle orvosi és pszichoszociális következményeire. A szerző egy ötéves beteg esetének ismertetése kapcsán tárgyalja a kórkép diagnózisát, kórlefolyását, okait és kezelési lehetőségeit.

A kórkép tünetegyüttesének leírója *Treves* 1885-ben, általános ismertséget az Elefántember című könyv, színdarab és film révén nyert, amely, Treves páciensének, Joseph Carey Merrick életét mutatta be. Noha Merrick betegségét eredetileg I-es típusú neurofibromatosisnak tartották, ma már világos, hogy Proteus-szindróma volt.

A kórkép előfordulása ritka, mindössze néhány száz beteg ismert az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában. A szerzők a betegség diagnosztikai kritériumait táblázatban foglalja össze (Általános tünetek, illetve A, B és C-kategóriájú jelek: 3 általános tünet és egy A-kategóriájú, illetve 2 B-kategóriájú, vagy 3 C-kategóriájú jel megléte esetén állítható fel a diagnózis).

Differenciáldiagnosztikai szempontból el kell különíteni a betegséget a következő kórképektől: Klippel–Feil-szindróma, hemihyperplasia, Parkes–Weber-szindróma, Maffuci-szindróma, I-es típusú neurofibromatosis, epidermalis nevus szindróma, illetve a Bannayen Riley Ruvalcaba szindróma.

A Proteus-szindróma oka egy postzygoticus szomatikus mozaik génmutáció, amely nem mozaik formában az élettel nem összeegyeztethető.

A betegség számos ortopédiai kezelést tesz szükségessé a progresszív mozgászavar miatt, amely a hyperostosisból, illetve a kötőszövetes túlburjánzásból, scoliosisból, a csigolya-, medence-, valamint a hosszú csöves csontok deformitásából adódik. A belső szervek növekedése (lép, thymus, belek és egyéb szervek) a normális sejtek különböző mértékű hyperplasiájának, ill. desorganisatiójának következménye. A jó- és rosszindulatú daganatok is részét képezik a Proteus-szindróma tüneteinek. Külön figyelmet érdemel a vénás thrombosis és a pulmonalis embolia, ami a halál közvetlen oka volt a szindrómában szenvedő több fiatal (2, 9, 11, 17 és 28 éves) betegnél. Proteus-szindróma esetén gyakori a depresszió, mind a szülők, mind a betegek között, ami a kezelés további komoly kihívása.

A jövő feladata a genetikai háttér tisztázása az érintett és nem érintett szövetek vizsgálatával, ami segíthet a pontos diagnózis megállapításában, a patofiziológia megismerésében, valamint az aktív hyperproliferativ folyamat hatékony farmakológiai kezelésében.

Horváth Emese dr.

Sebészet

Vessünk egy pillantást a tabu-zónára is. Stiefenhagen, P. Fortschr. Med., 2002, *144*, 15.

Sok betegnek van végbéltáji panasza (fájdalom, viszketés, égés, vérzés stb.) de nem szívesen mutatja meg e tájékot még az orvosnak sem. Ezért nem kevesen vizsgálat nélkül kapnak valamilyen gyógyszert, ennek pedig nemritkán az a következménye, hogy elhanyagolt állapotban kerül a rák felismerésre. Épp ezen indok alapján hasznosnak tűnik a leggyakoribb végbélbetegségek felsorolása.

Az aranyeres csomók nem okoznak mindig panaszt. Ha azonban kemény a széklet és ritkán ürül, vérzés keletkezhet. A vér a széklet felületén, vagy a toalettpapíron látható. Gyakori székelési inger és a szennyes alsónadrág is sokszor utal a kórképre.

A perianalis thrombosis igen fájdalmas szövődménye az aranyérnek. A csomók lividek, felületük sokszor ulcerált. Az erős fájdalom miatt szükségessé válhat az incisio és a thrombus „kinyomása"

Tályogra az igen heves fájdalom utal, ami egyre fokozódik, és láz valamint egyéb gyulladásos jel kíséri. Ha spontán megnyílik, a fájdalom megszűnik.

Fistula esetén gondoljunk Crohn-betegségre, ezért terjesszük ki a vizsgálatot ebbe az irányban is. A műtéti sikert támogatja a metronidazolkezelés.

Az analis fissurát gyakran elnézik. Jellegzetes, hogy a székelést fájdalom kíséri, és e panasz még pár órát elhúzódik. A kemény széklet miatt a végbél összehúzódik, bereped és ceruzaszékletet figyelhet meg a beteg. Gyakran elkerülhető a műtét puha széklet biztosításával és a végbélgyűrű tágításával.

Perianalis bőrredőt sokszor összetévesztik az aranyeres csomókkal, de ez nem okoz semmilyen panaszt. Néha feltűnően megnövekedhet, és ezért kérik egyesek az eltávolítást.

Proctalgia fugaxnak nevezik a hirtelen keletkező fájdalmas görcsöt a végbélben és a medencefenékben. Az ok néha kideríthetetlen, de gyakran keletkezik stressz után. Főleg éjjel jelentkeznek a 10–20 percig tartó görcsök, amit a meleg (forró vizes palack) old.

Analis carcinoma okozta panaszok azonosak a más végbélbetegség miatt keletkezettekkel. Minden második esetben már áttét van, amikor felismerik, mert más betegségek (aranyér, fissura stb.) is jelen lehet. HPV-fertőzés is gyakran kimutatható.

Egyéb fertőzésekre is gondolni kell, így syphilisre, gonorrhoeara, valamint ionizáló sugárhatásra, immunszuppresszív kezelésre, sőt dohányzásra is.

Aszódi Imre dr.

Shock

A viridans Streptococcusok citokinstimulálása és az adhéziós molekulák expressziójára kifejtett hatása. Hanage, W. P. és Cohen, J. (Dept. Infect. Dis. Epid., St. Mary's Hospital, London, Anglia): J. Infect. Dis., 2002, *185*, 357-367.

A normális szájflórához tartozó viridans Streptococcusok fontos szerepet játszanak a cariogenesisben, okoznak nemritkán endocarditist, de neutropeniás betegekben okozhatnak fulmináns shock szindrómát, melyet magas letalitás és szoros asszociáció jellemez akut respirációs distressz szindrómával.

A viridans streptococcalis shock szindrómás (VSS) esetek száma emelkedik a 70-es évek óta, és számos közlemény számol be a törzsek fokozott antimikrobiális rezisztenciájáról. A VSSS patomechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy más shock szindrómákhoz hasonlóan nem specifikus immunreakciók kóros aktiválása történik és gyulladásos citokinek, főként tumornecrosis faktor-α (TNF-α), interleukin 1β (IL-1β) szabadul fel. Az eddigi vizsgálatok szerint a viridans streptococcusok sejtfala és solubilis produktumai egyaránt gyulladáskeltők. A viridans Streptococcusok specieseit tekintve elsősorban a *S. mitis*-re és az *S. sanguis*-ra vonatkozóan van néhány adat, bár a VSSS esetek többségében nem történt speciesmeghatározás és az sem ismert, van-e egyes törzsek között patogenitásbeli különbség.

A szerzők 52 viridans törzset vizsgáltak, melyeket VSSS esetekből izoláltak. Bár többségük a *S. mitis* speciesbe tartozott, a patológiai hatás nem species-, hanem klónspecifikus. A TNF-α, IL-1 mellett IL-8 citokinek indukációja is megfigyelhető volt a viridans Streptococcusok sejtfal-, vagy solubilis termékeknek hatására. Ezek mellett az ICAM-1 adhéziós molekula indirekt pozitív regulációja is megfigyelhető volt, feltehetően a citokinek hatására.

A respirációs distressz szindróma paradoxonként hat neutropeniás betegek esetében, hiszen ezt neutrophilek által közvetített folyamatnak tekintjük. Lehetséges, hogy más sejtek is átvehetik a neutrophilek szerepét, de adatok vannak arra, hogy a folyamat kiváltására igen kevés neutrophil elegendő, az említett IL-8 citokinről pedig ismert, hogy potens neutrophil kemoattraktáns.

A viridans Streptococcusok bacteriaemiájának szerepét a szerzők főként abban látják, hogy az antibiotikumkezelés következtében gyulladás és sérülés éri a száj nyálkahártyáját (mucositis). Neutropeniás betegekben a phagocytosis mechanizmusának súlyos károsodása lehetővé teszi a prolongált bacteriaemiát, ez pedig lehetőséget nyújt, hogy a mikrobiális termékek aktiválják az említett citokineket. Ez blokkolható IL-1-receptor-antagonistával.

Kétyi Iván dr.

Sportorvostan

Asthma a fizikailag aktív, ózonnak kitett gyermekeken. McConnell, R. és mtsai (Univ. of Southern Calif. School of Med. – rmcconne@hsc.usc.edu, USA): Lancet, 2002, *359*, 386.

A légszennyeződés oki szerepe gyakran felmerül az asthma gyakoribbá válásában. Magas és kis légszennyezettségű területeken rendszeresen csapatsportágban sportoló, nem asthmás gyerekek sorsát követték öt éven át, összehasonlítva a nem sportolókéval. Tizenkét közösségben 3535, 9–16 éves gyermek és fiatal – egy-egy osztály minden tanulója – vett részt a tanulmányban. Részletes kérdőív alapján nyertek információt egészségi és szocioökonómiai helyzetükről. A 12 helyen 5 éven át légszennyezésmérők működtek, óránként regisztrálva az ózon, a 10 μ-nál nagyobb részecskék és a NO_2 koncentrációját, a 2,5 μ-nál kisebb részecskék és a savasság mérése a kéthetenkénti gyűjtött anyagból történt. 883 gyermeknél korábban asthmás tünet fordult elő, őket nem vették be a tanulmányba.

Az ózonkoncentráció a „nem szennyezett" helyeken 60 ppb, a „szennyezett" területeken 74,5 ppb volt maximumértékben, a 10 és 18 óra közötti átlag 40, illetve 60, a NO_2 10,8, illetve 29,2 ppb, a savasság 1,8, illetve 3,9 ppb-nak adódott.

Az asthma nem volt gyakoribb a hat „szennyezett levegőjű" helyen, sőt, tendenciában ritkábban fordult elő! Ellenben azon gyermekek között, akik 1, 2 vagy 3 sportot űztek, az asthma előfordulása akár 3,3-sor gyakoribb! (Sportonként 1,3 a relatív rizikó emelkedés).

Mind az újonnan diagnosztizált betegség, mind az asthma fellobbanás gyakoribb volt. Ismert, hogy a téli sportokban részt vevők között is sok az asthmás, noha a levegő igen tiszta. Atópiás úszókban is gyakori ez a betegség. Másrészt ismert, hogy a fittebbek viszonylag védettek az asthmával szemben.

Úgy tűnik, hogy nemcsak az aeroallergének, hanem a kémiai légszennyezők is fokozzák az asthma megjelenését, ha fokozottan ventilálják ezeket.

Apor Péter dr.

Erőedzés és csontanyagcsere idősödő férfiakban és nőkben. Vincent, K. R. és Braith, R. W. (Univ. of Florida, kvincent@ufl.edu, USA): Med. Sci. Sports Exerc., 2001, *34*, 17.

Nyolcvannégy, 68 év körüli férfi és nő három, azonos izomerejű csoportba osztva 24 héten át heti három rezisztenciaedzésen vett részt. Nyolc mozdulat (izomcsoport) plusz a hátextenzió maximális erejét mérték a kondigépen, a nyolc erő összege a „totálerő". Az egész test és a regionális csontsűrűséget DXA-módszerrel állapították meg. A csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BAP), osteocalcin (OC), piridinolin cross-link (PYD) mérése a hathónapos edzés előtt és után történt.

Az edzések során 13 gyakorlatot végeztek. Az „alacsony intenzitású" (AL) csoportban a maximális erő (1 RM) 50%-ával végeztek 13 ismétlést mindegyik gyakorlatban, a „nagy intenzitású" (NAGY) csoport pedig az 1 RM 80%-ával végzett 8 ismétlést. (A hátextenziós gyakorlatot erre készült géppel, szakosított felügyelettel végezték).

Az izomerő a kontrollokban nem változott, az AL-csoportban 10,8–25,3%-ban nőtt, a NAGY csoportban 14,6–27,6%-kal, a totálerő 17,2, illetve 17,8%-kal, a lumbalis erő 62, illetve 40%-kal nőtt.

A csontsűrűségértékek a kontrollokban nem változtak, nem nőtt szignifikáns mértékben az edzést végzőkben a teljes test, a pa-gerinc, a Ward-háromszög és lateralis gerinc denzitása. A femurnyak denzitása a NAGY csoportban 1,96%-kal, jelentősen nőtt.

Az osteocalcin jelentősen nőtt mindkét edzőcsoportban, 25, illetve 39%-kal, a BAP csak a NAGY csoportban, az OC/PYD és a BAB/PYD arányok az edzést végzőkön jelentősen megnőttek.

Az egészséges személyekben még hosszabb idejű edzés vezethet jelentősebb csontgyarapodáshoz, de a biokémiai jelzők itt is csontfejlődésre utalnak. A nemek egyformán viselkedtek. A 80%-os intenzitású gyakorlatok kiváltottak csontfejlődést a hat hónap alatt is, a kisebb intenzitás is ez irányba hatott a biokémiai jelzők szerint, feltehetően hosszabb edzésidővel érhető el a kisebb intenzitású gyakorlattal a csontgyarapodás.

Apor Péter dr.

Funkcionális art. iliaca szűkület, a claudicatio oka sportolókban. Scheep, G. (Saint Joseph Hosp., Veidhoven, Hollandia, gshep@sjz.nl, Hollandia): Lancet, 2002, *359*, 466.

Endofibrosisnak nevezték el a külső csípőverőér beszűkülését, amelyet valószínűleg a psoas nyomása vált ki, amely az érlefutás rendellenes kanyaraiban nyilvánul meg.

Nyolcvan kerékpáros és futó sportoló 92 lábán észlelték a nagy terheléskor fellépő fájdalmat, izomgörccsel vagy anélkül az erőtlenné válást, pihenés után a panasz eltűnését. A kerékpár-ergometria során a karon és a bokán mérték a vérnyomást, az 1 cm = 0,76 Hgmm képlettel korrigálták a magasságkülönbséget. A Doppler-echo-vizsgálat Toshiba SSH-140A készülékkel történt, 90°-ban hajlított csípővel, kontrahált psoasszal, a terhelés után is. Ahol gyorsult maximális áramlást láttak, MR-angiográfia történt. (A testfelszínre vetített MR-képeket közölnek, ezeken remekül látható az erek kunkorodása.)

Összesen 80 lábon (63%) diagnosztizálták az áramlás akadályozottságát. A nyeregmagasság állítása, az extrém csípőhajlítás kerülése sok esetben eredményes volt, de 23 lábon elvégezték az eret felszabadító műtétet két, 4–4 cm-es inguinalis metszésből. Ha a szűkület 25%-nál nagyobb volt, nem végeztek felszabadító műtétet, egy esetben az igen hosszú éren érrekonstrukció történt.

Nyolc sportoló nem volt teljesen elégedett az eredménnyel, de legalább úgy sportoltak tovább, mint a műtét előtt, a többiek felülmúlták a korábbi teljesítményüket.

A sportspecifikus terhelési móddal felderíthető az iliaca lefutási rendellenessége, illetve komprimáltsága, amely a rendszeresen sportolókban funkcionális vérellátási zavart okozhat. Indokolt esetben a műtéti érfelszabadítás szünteti meg a panaszt.

Apor Péter dr.

Mekkora intenzitású testmozgás javítja a cardiorespiratoricus fittséget? Swain, D. P., Franklin, B. A. (Old Dominion Univ., Norfolk, VA és William Beaumont Hosp., Royal Oak, MI, USA): Med. Sci Sports Exerc., 2002, *34*, 152.

Karvonen 1957-es közlése szerint a pulzusrezerv (a nyugalmi és a maximális érték különbsége) 70%-a feletti intenzitással végzett edzés vezet pulzusszám-csökkenéshez egy adott, nem maximális intenzitású terhelés alatt (s ez jelzi az általa nem mért maximális oxigénfelvétel-javulást). Az Amerikai Sportorvosi és a Kardiológiai Kollégium 1990-es állásfoglalása az igen alacsony fittségű személyek számára a pulzusrezerv vagy az aerob kapacitás 40%-ában határozta meg az edzés küszöbintenzitását, míg a többiek számára az 50%-ot jelölte meg, mint minimálisan teljesítendő terhelésintenzitást. A pulzusrezerv százaléka (HRR%) azonban nem egyezik meg az aerob kapacitás százalékkal (VO_2%), emiatt is az 1998-as ajánlásban nem a $VO_{2\ max}$, hanem az 50 százalékos $VO_{2\ rezerv}$ (VO_2R%) szerepel.

Míg a 0% pulzusrezerv és $VO_{2\ max}$ rezerv nulla értéket jelent, addig a $VO_{2\ max}$ nulla értéke a nyugalmi oxigénfelvételnek (kb. 3,5 ml/kg. perc) felel meg. Ha a személy maximális kapacitása 5 MET, a nyugalmi 1 MET ennek 20%-a, míg a 10 MET-es egyénnél ugyanez csak 10%. A számolásmódbeli eltérés adja, hogy az 5 MET-es maximális kapacitású egyén aerob kapacitása 52%-ának használata pulzusrezervének vagy oxigénfelvétel-rezervének csak 40%-át jelenti. A 10 MET-es személy aerob kapacitásának 46%-os használatánál pulzus- és oxigéntartalékának 40%-át használja.

Az irodalomból a megfelelőnek ítélt 18 közlemény (ahol vita maxima kritériumoknak megfelelő aerob kapacitás mérés történt az edzésperiódus előtt és utána, ahol az edzésintenzitást kellően dokumentálták) arról tanúskodik, hogy ha a személyek kiindulási aerob kapacitás értéke 40 ml/kg.perc alatt volt, nagymértékben nőtt az aerob kapacitásuk még akkor is, ha az edzésintenzitás csak 30%-os VO_2R körüli volt. A 40 ml/kg.perc feletti értékről indulóké csak akkor javult, ha a 46%-os aerob kapacitás rezervet meghaladta az edzés intenzitása.

Edzésintenzitás-küszöböt (minimálisan szükséges terhelésintenzitást) az aerob kapacitás javításában a 40 ml/kg.perc feletti (MET-ben 11 feletti) aerob kapacitású személyeken lehet kimondani, számukra a 45%-os aerob kapacitás tartalék feletti edzés a hatásos fejlesztő inger.

[Ref.: Ahogyan a gyógyszerek adagolását, együtthatását, egyéni adagolását próbálgatja az orvosi szakma, ugyanúgy a gyógyszerhatásokkal sokszor összemérhető edzéseffektusok egyre jobb megismerése is feladata a szakmának.]

Apor Péter dr.

Stroke

Kezelésbeli különbségek magyarázhatják-e, hogy eltérő a stroke kimenetele stroke-részlegben, ill. stroke-team általi ellátás esetén. Evans, A. és mtsai (Department of Medicine, Guy's, King's and St. Thomas's School of Medicine, London, Anglia, lalit.kalra@kcl.ac.uk): Lancet, 2001, *358*, 1586.

Több randomizált tanulmány igazolta már, hogy a stroke-részlegen ellátott agyérbetegek életkilátásai és állapota a stroke után szignifikánsan jobb azokénál, akiket általános részlegen, stroke-team kezelési javaslata alapján látnak el. Jelen vizsgálatukkal a brit szerzők arra kerestek választ, milyen kezelésbeli különbségek észlelhetők e kétféle ellátás között, melyek esetleg ezen különbség okaként szerepelhetnek.

A vizsgálatban összesen 304 beteg vett részt (152 beteget stroke-egységben, 152 beteget általános osztályon, stroke-team által kezeltek). Előre meghatározott szempontokat figyelembe véve, prospektív módon történt a felmérés, az első héten naponta, majd 3 hónapig hetente, független személyek által. A betegség kimenetelét 3 hónap elteltével a módosított Rankin-skála alapján határozták meg (jó: 0–3, rossz: 4–6).

A betegek kezelése során az alábbi szempontokat figyelték meg: mikor történt az első CT-vizsgálat, a carotis duplex scan, történt-e EKG, echokardiográfia, ellenőrizték-e a beteg neurológiai statusát naponta, vércukorellenőrzés, ill. annak rendezése, oxigénszaturáció rendezése, lázcsillapítás, hypertoniakezelés, folyadékpótlás, aspiráció megelőzése, nasogastricus szonda, volt-e hólyagkatéter a felvételkor és a 7. napon, agyödémacsökkentés, heparinkezelés, aspirin adása, anticoagulatio pitvarfibrillatio esetén. Megkezdődött-e a rehabilitáció az első héten, történt-e ágy melletti nyeléspróba, történt-e beszédterápia, fizioterápia, látogatta-e a bete-

get szociális munkás, volt-e írásos feljegyzés a rehabilitáció eredményeiről, megtörtént-e a szükséges szekunder prevenció beállítása, volt-e dokumentálva korrekt diagnózis, prognózis, rizikófaktorfelmérés-korrigálás, rehabilitációs terv.

Ezen szempontok szerinti felmérés részleteit táblázatok tartalmazzák. Összefoglalva megállapítható volt, hogy a stroke-egységben ellátott betegeknél nagyobb figyelmet szenteltek a beteg tudatállapot-változásának, a nyelési képességnek (szükség esetén nasogastricus szondát vezettek le), precízebben határozták meg a laesio lokalizációját. Bár a betegek vérnyomását, testhőmérsékletét és folyadékháztartását mindkét helyen ellenőrizték, a vércukor-korrigálás, a megfelelő oxigenizáció biztosítása, a lázcsillapítás, az aspiráció megelőzése, a korai táplálás a stroke-egységben jobban megvalósult. A decubitus elleni védelemben, a thrombosisprofilaxisban és az aspirin adásában nem volt különbség a 2 csoport között, de a stroke-egységben pitvarfibrillatio esetén előbb megkezdték az anticoagulans terápiát. A stroke-egységben szignifikánsan gyakrabban (86% vs. 48%) történt meg a CT-vizsgálat 48 órán belül, és a carotis duplexscant 5-6 nappal előbb végezték el. A betegek neurológiai statusának követése és állapotváltozásának írásos dokumentálása sokkal precízebb volt a strokerészlegben, jobban meg volt tervezve a rehabilitáció, jobban megvalósult az aphasia kezelése. A szövődmények gyakoribbak voltak az általános részlegen ellátott betegek körében (tüdőgyulladás, dehydratio), a stroke progressziója szignifikánsan gyakrabban következett be, több beteg szenvedett depresszióban, mint a stroke-egységben. A thromboticus szövődmény egyformán ritka volt. A stroke-egységben valamivel gyakrabban következett be gastrointestinalis vérzés, feltehetőleg az anticuagulatio korai megkezdése miatt. Haláleset a stroke-egységben 4%-ban, az általános részlegen 12%-ban következett be.

Az nem állítható biztonsággal, hogy a talált eltérések mind ok-okozati összefüggésben állnak az eltérő kimenetellel (ezeket további prospektív, randomizált vizsgálatoknak kéne minden egyes momentumra igazolni), de annyi bizonyos, hogy az agyérbetegek kezelése stroke-egységben eredményesebben valósítható meg, ennek oka pedig, hogy a strokeellátás a nap teljes 24 órájában összehangolt diagnosztikus, szupportív, preventív és terápiás csapatmunkát igényel. Ezért arra kell törekedni, hogy az agyérbetegek mielőbb speciális ellátó részlegbe kerülhessenek, ahol standardizált protokollok alapján történhet meg ellátásuk.

Mód Gabriella dr.

Nincs klinikai jelentőségük a CT-felvételen látható korai ischaemias elváltozásoknak akut stroke-ban. Patel, S. C., Levine, S. R., Tilley, B. C. és mtsai (Henry Ford Hospital and Health Science Centers, Division of Neuroradiology, 2799 W Grand Blvd., Detroit, MI-USA): JAMA, 2001, *286*, 2830-2838.

A National Institute of Neurological Disorders and Stroke 1991. január és 1994. október között 43 centrum részvételével végrehajtott randomizált, dupla vak, placebokontrollált rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) tanulmánya szignifikáns terápiás hatást mutatott a 3 hónapos klinikai állapotfelmérésnél, mely 1 év múlva is tartósan fennállt.

A tanulmányban részt vevő 624 beteg intracranialis vérzés (ICH) kizárása céljából a kezelés megkezdése előtt, a klinikai tünetek megjelenésétől számított 3 órán belül, egységes paraméterekkel végrehajtott CT-vizsgálaton esett át.

Jelen tanulmány célja a CT-felvételek utólagos értékelése és a klinikai adatok egybevetése volt annak megállapítására, hogy az egyértelműen látható, ill. finom korai ischaemiás elváltozások (EIC) függetlenek-e a terápiás hatástól, a klinikai kimeneteltől és a tünetet is okozó ICH kialakulásától. Korábbi tanulmányokkal ellentétben azokat a betegeket sem zárták ki a kezelésből, akinél a CT-n nyilvánvaló ödéma és térszűkület ábrázolódott, mint feltételezett későbbi ICH-re hajlamosító tényező.

A korai jeleket 3 csoportba sorolták, ezek a szürke- és a fehérállomány határának elmosódottsága, hypodensitas és a liquorterek kompressziója. Emellett a kiterjedés mértékét is meghatározták, az MCA ellátási területének egyharmadát meghaladó, ill. annál kisebb elváltozás szerint. A hyperdens media jelet nem sorolták az EIC-k közé.

Klinikai adatokat gyűjtöttek a felvételkor, a 24. órában, a 7., 10. napokon, 3 hónappal és 1 évvel a kezelés után. A 36 órán belüli szimptómás vérzést neurológiai állapotromlásként értékelték, 4 klinikai kimenetel skálát használtak fel a kiértékeléshez. Statisztikai analízissel vizsgálták az EIC meghatározásának pontosságát, pozitív előrejelző képességét CT-vel, az összefüggéseket az EIC és a klinikai kimenetel, valamint választott alapváltozók, mint életkor, időfaktor, diabetes, vérnyomás a felvételkor, régi CT-lesiok, kiinduló National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score között, többváltozós modellek alkalmazásával.

A betegek 31%-ában volt kimutatható EIC a bázis CT-felvételen, 87%-os pozitív előrejelző értékkel a 3 hónapos CT-lesio térfogatát illetően. Az EIC-k szoros összefüggésben állnak a stroke súlyosságával a NIHSS-pontszám szerint és az időfaktorral, azonban nincs kapcsolat a 24 órás állapotromlás (min. 4 pontos növekedés a NIHSS-pontszámban), a kedvezőtlen kórlefolyás és a 90 napon belüli halálos kimenetel vonatkozásában rt-PA kezelés után.

Az alapváltozók alkalmazása után egyértelműen jobb kimenetel volt tapasztalható a kezelt betegekben a placebocsoporthoz képest, függetlenül a meglévő vagy hiányzó EIC-ktől, ill. annak méretétől. Az rt-PA-val kezelt betegek közül azokban, akiknél a CT EIC-t talált, függetlenül annak kiterjedésétől, a 36 órán belüli vérzés gyakrabban fordul elő, azonban az alap NIHSS-score alkalmazása után, mely kimutatottan jelzője a vérzésrizikónak, az EIC nem kapcsolódott tünetet okozó ICH-val 36 órán belül. Az időfaktor szerepét hangsúlyozza, hogy a tünetek indulásától számított 90 percen belül megkezdett rt-PA-kezelés hatékonyabbnak bizonyult a 90–180 perc közöttihez viszonyítva.

Összefoglalva a szerzők hangsúlyozzák, hogy bár a korai ischaemiás CT-jelek az újabb generációs, jobb felbontású készülékek megjelenésével nagyobb számban kerülnek felismerésre, ez nem szabad befolyásolja azon betegek kezelésének menetét, akik egyébként ICH hiányában alkalmasak az rt-PA-terápiára.

Osztie Éva dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Impotentia coeundi. Wehr, A. Fortschr. Med., 2002, *144*, 60.

A hatvanas években a szexuális forradalom hatására a szexualitással kapcsolatos tabuk szinte feloldódtak, de a szexuális zavarokat illetően csak a közelmúltban lazult a helyezet, éspedig nem kis részben azért, mert a merevedési zavart kedvezően befolyásoló gyógyszerek már rendelkezésre állnak.

Minden ötödik felnőtt férfi gyakran képtelen a behatoláshoz szükséges merevséget produkálni, és ezért főleg a simaizmok felelősek.

Korábban úgy vélték a szakemberek, hogy 80%-ban pszichés ok tehető felelőssé ezért, ma viszont az az álláspont dominál, hogy főleg szervi elváltozások (kor, cukorbetegség, magas vérnyomás és ez ellen ható gyógyszerek, prostata- és kismedencei bélműtétek) a kiváltó tényezők. Mindezek az elváltozások a keringés károsítása útján vezetnek merevedési zavarhoz, sőt sokszor a szívinfarctust megelőzi a szexuális probléma.

A nemi élettel kapcsolatos problémák az életmódot és -kedvet erősen befolyásolják, orvoshoz csak minden tizedik férfi fordul, és sajnos sok orvos számára e téma még ma is tabu. Kevés orvos kérdez rá egyenesen a nemi életre, ezzel pedig megkönnyítené a beteg helyzetét.

Már a sildenafil (kék tabletta) forradalmi mértékben és módon befolyásolja a merevedést. Új gyógyszer a vardenafil, ami intenzívebben és hamarabb (sokszor már 20 perc múlva) hat, s kevesebb a mellékhatása.

Aszódi Imre dr.

Az orvos spontán kérdezzen rá mindig, hogy áll a szex. Fortschr. Med., 2002, *144*, 50.

Bár aránylag sok embernek van szexuális panasza, csak viszonylag kevesen fordulnak ezért orvoshoz, inkább más tünetet kínálnak fel kezelésre. Ezért tűnik hasznosnak szinte minden esetben a direkt rákérdezés és ezért legtöbben hálásak is.

Ha a zavart megszüntetjük, nemcsak az élet minősége javul, hanem az életkor is meghosszabbodik. Ennek egyesek szerint az az oka, hogy a penis endothel szerv, ami sclerotizálódhat, ami a szíverekre is ráterjedhet.

Kísérletként megvizsgáltak 150 merevedési zavarban szenvedő, de szívtünetek nélküli beteget. Kóros koleszterinértéket találtak a betegek több, mint felében, de ezen kívül igen gyakori volt egyéb rizikófaktor is (dohányzás, magas vérnyomás, cukorbetegség). Angiográfiát is végeztek 50 esetben, és 20 férfiben koszorúérelváltozást is találtak.

Ezért a szexpanaszosak számára ajánljunk megelőző szívkezelést, normalizáljuk a vérnyomást, rendezzük a cukoranyagcserét, javasoljunk sportot, a dohányzás megszüntetését. A sildenafil ilyen esetekben is hatásos, ugyanis kedvező a hatása az endothelfunkcióra is.

Aszódi Imre dr.

Termékenység, meddőség

Milyen sperma fertilis? Köhn, F. M. Fortschr. Med., 2002, *144*, 5/22.

A férfi nemzőképességének megítélése szempontjából alapvizsgálat a spermiogram (sűrűség, motilitás, morfológia). A WHO 1999-ben úgy határozta meg, hogy fertilisnek tekintendő az a sperma, aminek sűrűsége 20 millió/ml felett van. A mozgás már két szempontból ítélendő meg: minden második spermatozoon mozog, és ezek fele célirányosan egyenesen és erőteljesen. A morfológiát illetően a legújabb WHO-álláspont szerint *in vitro* akkor fertilis a sperma, ha legalább 15% ép alakú. Ez az álláspont azonban csak lábjegyzetben szerepel, és érdekes, hogy még 1993-ban 50% volt a határérték, majd ez csökkent 30%-ra.

A legújabb német vizsgálat szerint a fertilizáló képesség három csoportba osztható:

– infertilis (13,5 millió/ml, motilitás 32% és ép spermaalak 9% alatt),

– fertilis (48 millió/ml, 63% jól mozog, ép alak 12% feletti),

– bizonytalan a termékenyítőképesség, ha az értékek a fenti két érték közöttiek.

Más kutatók is lényegileg hasonló paramétereket találtak, és csaknem mindenki úgy látta, hogy aránylag közel esik egymáshoz a fertilis és afertilis érték, és ebből arra lehet következtetni, hogy bizonyos funkciózavarok is befolyásolják az eredményt.

[Ref.: Arról azonban nem ír a szerző, hogy mik ezek a „funkciózavarok".]

Aszódi Imre dr.

Trópusi medicina

Gyógyszerrezisztens falciparum malária chlorproguanil-dapsone kezelése Tanzániában. Mutabingwa, T. és mtsai (National Institute for Medical Research, Amani Medical Research Centre, PO Box 4, Amani-Tanga, Tanzánia): Lancet, 2001, *358*, 1218-1223.

Az utóbbi időben egyre jobban terjed a chloroquinrezisztens falciparum malária Afrikában. Az eddig alkalmazott elsővonalbeli gyógyszerkombináció a Pyrimethamine-sulfadoxine (PS).

1990 óta ezzel szemben is parazitarezisztencia kialakulása figyelhető meg Kelet-Afrikában, ami szükségessé teszi újabb antifolátok bevezetését.

Tanzániában a chlorproguanil-dapsone a PS helyettesítésére választott új terápiás eszköz. A szerzők az ország északkeleti részén levő Muheza területi kórházának 5 év alatti életkorú szövődménymentes falciparum maláriás beteganyagának terápiás eredményeit analizálják, valamit izolált paraziták genotipizációjának értékelésével következtetnek a gyógyszer-rezisztencia kifejlődésének okára.

Az elsődleges PS-kezelésben részesített 360 beteg közül 192 (55%) vált parazitamentessé a 7. napra, 156-nál (45%) fennmaradt a parasitaemia, 12 gyermek pedig kiesett a vizsgálatból.

A 156 parasitaemias esetből 140 szekunder tanulmány résztvevője lett négyhetes megfigyelési időre. Ezek közül 27-nél spontán gyógyulást diagnosztizáltak a negatív vérkenet szerint, 24 klinikailag tünetmentes parasitaemiás maradt, 92 beteget újrakezeltek fele-fele arányban PS és chlorproguanil-dapsone adásával.

Amíg a PS-terápia alatti 46 páciensből 28 maradt parasitaemiás, addig a chlorproguanil-dapsone mellettiekből csak 3 vérkenet volt pozitív 7 nap után.

Mindkét kezelési módot jól tolerálták a betegek, kevés mellékhatással (prednisolonra jól reagáló maculopapularis bőrelváltozásokkal).

A pyrimethamine a plasmodialis dihidrofolát-reduktáz (dhfr) gátlásával a sulfadoxine pedig a plasmodialis dihidropteroát-szintetáz működésének felfüggesztésével fejti ki hatását.

A dhfr és dhps tartalmú paraziták genotipizálási eredményeiből következtetve a szerzők összefüggést állapítanak meg a pontmutációk mértéke és a PS antifolátrezisztencia között.

A chlorproguanil-dapsone adásakor úgy tűnik, hogy kisebb mértékű a dhfr enzim strukturális változása és a szelektálódás során a szenzitív genotípusú paraziták maradnak túlsúlyban, ami magyarázatot ad a sikeresebb kezelési eredményekre. Azonban az ismételt PS-terápia csak fokozza a rezisztens genotípusok szelekcióját.

A chlorproguanil-dapsone kereskedelmi forgalmazása 2002-re van tervbe véve. Artemisinine-derivatummal való kombinációjának továbbfejlesztése még kezdeti stádiumban van.

Nemzetközi összefogásra van szükség az afrikai kormányzatok bevonásával az új gyógyszer-kombináció kifejlesztéséhez, elfogadtatásához a prolongált PS-monoterápia kiiktatása érdekében.

Sike Teodóra dr.

Szalonnával nem csak egeret lehet fogni. Cutan myiasis atraumatikus terápiája. Schulte, C., Schunk, M., Krebs, B. (Abt. für Infektions- und Tropenmedizin, Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians Universität, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 266-268.

A megnövekedett idegenforgalom következtében, elsősorban trópusi országokban, az orvosok gyakran találkoznak nem endémiás betegségekkel. A WHO adatai szerint 1996-ban 4,9 millió német állampolgár utazott a trópusi-szubtrópusi országokba. Hazatérésük utáni leggyakoribb tünetek – hasmenés, láz – mellett dermatosisok is előfordulnak, többek között fénydermatosisok, vírusexanthemák, rovarcsípések utáni reakciók, diftériás fekélyek, leishmaniosisok, Larva-migrans szindrómák, scabies, tungiasis és myiasis. A vizsgáló orvos éppen ezért ezeket sem hagyhatja figyelmen kívül.

A 34 éves férfi két héttel ezelőtt tért vissza Sao-Pauloból hathetes brazíliai szabadsága után. Négy héttel korábban több viszkető furunkulusszerű elváltozás keletkezett jobb combjának bőrén, amit szisztémásan és lokálisan antibiotikumokkal eredménytelenül kezeltek. Lokális fájdalmon kívül az tűnt fel, hogy a sebváladékból férgek kúsznak elő, ezért jelentkezett a klinikán.

A jobb patella felett valóban négy egymás melletti vöröses tályogszerű, 2,5 cm átmérőjű duzzanat látszott, melynek közepéből sűrű serosus váladék volt kinyomható. Lupéval mozgó képletek voltak láthatók, az egyik végen két apró fekete ponttal. Érintésre azonnal a seb mélyebb rétegeiben tűntek el. Statusa ettől eltekintve negatívnak bizonyult, sem láza, sem nyirokcsomó-megnagyobbodása nem volt.

Az anamnézis és a lokális lelet alapján Dermatobia hominis-infekció gyanúja vetődött fel, *cutan myiasissal*. A betegnek azt javasolták, hogy gézcsíkokkal ujjnyi szalonnát rögzítsen a fekélyekre, és két óráig hagyja rajta. Az így keletkezett hypoxia következtében a lárvák előkúsztak, és apró csipesszel eltávolíthatók voltak. A procedúrát megismételték. Az eltávolított lárvák hossza 7 mm cranialis végen két fekete horog látszott, a másik végen pedig két fogazott elváltozás, melyekre a légzéshez volt szükség. A szegmentált test felszínén több sorban barna színű caudalis irányú tüskék látszottak.

A müncheni egyetem parazitológiai intézetének véleménye szerint Dermatobia hominis harmadlárvájáról van szó.

Szélességi övezetünkben előforduló szokatlan betegségek egyike a cutan myiasis, amit légyálcák (Brachycera) terjesztenek emberre és gerincesekre. Ezek levedlett, elhalt szövetekkel táplálkoznak. Különböző fajta legyek – dipterek – terjesztik, és nemcsak a bőrben és a különböző testüregekben, hanem a belső szervekben is előfordulhatnak, ami a lárvák lenyelésének következménye. Különösen rossz higiénikus viszonyok között fordul elő urogenitalis és anorectalis myiasis. Az Ázsiában és Afrikában endémiás Chrysomia bezziana például az orrüregekben rakja le petéit, melynek következtében az orr és környéke destruálódik, a juhkullancs-légy a kötőhártyatasakba, ilyképpen ocularis myiasist vált ki.

A leggyakoribb azonban a cutan myiasis, ahol a lárvák az ép bőrön hatolnak át, illetve a legyek petéiket a károsodott szövetekre rakják le. Az obligát cutan myiasis leggyakoribb kórokozói a Szaharában előforduló Cordylobia anthrophaga tumbulégy, Közép- és Dél-Amerikában a Dermatobia hominis.

Érdekes a Dermatobia hominis fejlődési ciklusa. A 15 mm-es kékesszürke légy repülése közben vérszívó rovarokat kap el, például anophelest ráfűzi a test bőrére, ahol legalább 30 petét rak le, ahonnan azok 10 percen belül a mélyebb rétegekbe fúrják be magukat (phoresis). A fertőzésnek ez lenne az útja, viszont bakteriális szuperinfekció éppen a lárvával kiválasztott bakteriosztatikus enzimek következtében nem jön létre. A betegek leginkább a lárva fejlődésének harmadik stádiumában panaszkodnak, sőt ilyenkor lesznek rá figyelmesek. Mintegy 5–7 hét elteltével a lárvák a harmadik stádiumban a bőrből kikerülnek, a talajban bábozódnak, majd a hőmérséklettől és páratartalomtól függően kibújnak.

A myiasis terápiája a kórokozó intakt eltávolítása, amikor azonosítható. Klasszikus módszer: műtét keresztmetszéssel, továbbá többféle metódus, például infiltráció lidocainnal, lokális antibiotikumok, dohánylé és hamu, ami hatásosnak bizonyult a dél-amerikai bennszülöttekben. Hypoxia paraffinolajjal és petróleummal éppen úgy kiváltható, mint méhviasszal és rágógumival; az említett szalonnamódszer is közel tízéves.

Bán András dr.

Tüdőgyógyászat

Krónikus obstruktív légzőszervi (COPD) betegek salmeterol + theophyllin kezelése. ZuWallack, L. R. és mtsai (St. Francis Hospital and Medical Center, Pulmonary and Critical Care Medicine, 114 Woodland St, Hartford, CT 06105, USA): Chest, 2001, *119*, 1661-1670.

A COPD krónikus bronchitis és/vagy emphysema következtében kialakuló, progredáló légúti obstrukció. A kezelés célja az obstrukció és az akut exacerbatiók számának csökkentése, valamint az életminőség javítása. Ennek elérésére többféle, gyakran kombinált terápia adható (rövid és hosszú hatású béta$_2$-receptor-agonisták, anticholinerg szerek, methylxanthinok, corticosteroidok).

A szerzők hosszú hatású béta$_2$-receptor-agonista és theophyllin kombinált kezelést (terápiás hatás, biztonság) hasonlították össze azokkal az eredményekkel, amelyek a két szer külön-külön adásával érhetők el.

A randomizált, kettős vak, parallel csoportú vizsgálat theophyllintitrációs periódussal kezdődött, majd azokat a betegeket, akiknél a terápiás vérszint (10–20 mikrogramm/ml) elérhető volt, három kezelési csoportba sorolták (theophyllin, theophyllin + salmeterol, salmeterol) és 12 hétig kezelték. Az alap kivizsgálás után a betegek naplóban rögzítették a panaszokat, a salmeteroligényt és az életminőséget. A kezelési periódus után a légzésfunkciós vizsgálatokat megismételték.

A vizsgálatba bevonni kívántak 20%-a kiesett theophyllin-mellékhatás miatt, illetve azért, mert az adott idő alatt nem lehetett a terápiás vérszintet elérni, így végül összesen 934 beteget osztottak a 3 kezelési csoportba, akik 86%-a fejezte be a kezelést. Az alapkivizsgáláshoz képest mindhárom terápiás csoportban szignifikáns javulást észleltek. A kombinált kezelési csoportban *szignifikánsan jobban* javultak a légzésfunkciós értékek, nagyobb mértékben csökkent a nehézlégzés, a salmeterolhasználat és az exacerbatiók száma, valamint kevesebb mellékhatás volt, mint a csak theophyllinnel kezelt csoportban. A csak salmeterollal kezelt betegek esetében szignifikánsan kevesebb mellékhatás volt, mint a másik két csoportban.

Eredményeik alapján megállapítják, hogy a salmeterol + theophyllin kombinált kezelés a COPD-s betegek légzésfunkciós értékeit és klinikai állapotát jelentősen javíthatja.

Károlyi Alice dr.

Légúti gyulladás, mint a krónikus improduktív köhögés egyik lehetséges oka. Lee, S. Y. és mtsai

(The Pulmonary Division, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital 126-1, 5Ka Anam-Dong, Sungbuk-Ku, Seoul, Korea, 136-075): Chest, 2001, *120*, 1114-1120.

A krónikus (3 hétnél tovább tartó) köhögés oka lehet: sinobronchialis szindróma, gastroesophagealis reflux, asthma, krónikus bronchitis, bronchiectasia, ACE-gátló kezelés. Kérdés, hogy a kimutatható ok nélküli krónikus improduktív köhögés hátterében lehet-e légúti gyulladás, és ha igen, milyen kapcsolat van a gyulladás és a köhögés lehetséges oka között.

A szerzők 5 egészséges kontroll egyén mellett 25 olyan beteget vizsgáltak, akiknek *egyetlen* tünete a krónikus improduktív köhögés volt. Vizsgálták a klinikumot, a köhögés súlyosságát (erősség, gyakoriság, légúti hiperreaktivitás), továbbá allergiás bőrpróbát, bronchoszkópiát és biopsziát végeztek. A bronchoszkópos biopsziás anyag szövettani lelete alapján 2 alcsoportot (21 eosinophil és 4 lymphocyta dominanciájú) hasonlítottak össze az 5 egészséges kontrollal.

A methacholine-provokáció eredménye alapján a 21 eosinophil dominanciájú biopsziás leletű beteg közül 5 esetben asthmaekvivalens köhögés, 16-ban eosinophil bronchitis volt a diagnózis. A lymphocytadominanciájú hisztológiai leletű betegek esetében a kórisme lymphocytás bronchitis volt.

Megállapítják, hogy a *minden egyéb* tünet nélkül fennálló krónikus improduktív köhögés szövettanilag igazolt oka eosinophil bronchitis (az esetek egyharmadában asthmaekvivalens köhögés) és lymphocytás bronchitis. A krónikus improduktív köhögés oka gyulladásos infiltráció által okozott epithelialis sérülés. E sérülés kialakulásának okát az esetek többségében nem tudták megállapítani. Az eosinophil és a lymphocytás bronchitis a klinikai manifesztáció tekintetében nem mutatott különbséget. Bár a lymphocytás esetekben atópiát nem lehetett kimutatni, a 2 hetes corticosteroidkezelés 4 beteg közül 3-nál a tüneteket jelentősen csökkentette.

Az eosinophil és a lymphocytás epithelialis sérülés okainak további tanulmányozása, illetve, a lymphocytás esetekben észlelt jótékony hatású szteroidkezelés placebokontrollos vizsgálata szükséges.

Károlyi Alice dr.

Mesothelioma – növekvő epidémia. Ohar, J. A. (Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Occupational Medicine Saint Louis University School of Medicine St. Louis, MO, USA): Pulmonary Perspectives, 2001, *18*, 1-3.

A mesothelioma (m.) elsősorban a pleurát, ritkábban a peritoneumot érintő malignus betegség, amelynek incidenciája nő. Oka az esetek túlnyomó többségében azbesztrost-inhaláció. Mivel ez legtöbbször munkahelyi ártalom, igen fontos a foglalkozási anamnézis ismerete. Az első expozíció és a betegség kifejlődése közötti – ún. latencia- – idő minimálisan 10, de általában 20–30 év. A 2000-es években észlelhető incidenciaemelkedés oka a hosszú látenciaidő és a megnőtt átlagos életkor.

Az ipari fejlődés egy bizonyos szakaszában (1940–1979) az azbesztexpozíció gyakori (becsült adatok szerint 27 millió munkás az USA-ban) volt, és már igen rövid expozíció is rizikótényezőnek számít. Az azbesztexpozíciójával összefüggő tüdő- és pleuralis elváltozások lassan alakulnak ki, számuk és kiterjedésük az életkorral nő, tehát az átlagos élettartam növekedésével az azbeszt okozta elváltozások száma nő. Az incidencia növekedése az USA-ban valószínűleg már elérte a maximumot, míg Nagy-Britanniában még kb. 2020-ig növekedés várható.

A terápiás lehetőségek bővülése (sebészi és/vagy kemoterápia, génterápia) ellenére az átlagos túlélés 8–14 hónap. Az új kezelési módokat általában a betegség korai szakaszában érdemes alkalmazni, de sajnos a diagnózis felállítása többnyire késői stádiumban történik (az első tünetek jelentkezése után átlagosan 251 nap!). A diagnosztikus késedelem oka gyakran az, hogy a munkaanamnézis nem, vagy csak hiányosan ismert. Az expozíció különösen gyakori az építő, az épületkarbantartó, illetve –bontó iparban (cső- és villanyszerelő, festő, csempéző stb.); veszélyeztetettek még a textiliparban, hajóépítésben, tengerészetnél, vegyiparban dolgozók, vasúti munkások, tűzoltók, autószerelők stb.

A beteg általában nehézlégzést és mellkasi fájdalmat panaszol, a mellkas-röntgenfelvételen mellkasi folyadék és pleuralis megvastagodás látható. A munkaanamnézis ismerete nélkül a beteg sok időt veszít, mert orvosa antibiotikum- és vízhajtókezeléssel, illetve ismételt mellkaspunctióval próbálkozik.

Ha a mellkaspunctatumban lymphocytadominancia észlelhető, pozitív munkaanamnézis esetén *mielőbb* biopsziát kell végezni. A punctatum és a biopszia negatív citológiai és/vagy szövettani lelete nem zárja ki a m.-t, ezért videoasszisztált throcoszkópia (VAT), illetve, ha ez technikai okból nem végezhető el, thoracotomiás biopszia indikált. A m. gyakran progrediál a biopsziás behatolás helyén.

A szövettani vizsgálat epithelialis, sarcomatosus és kevert elváltozást mutathat. Az epithelialis szövettani lelet a leggyakoribb és egyúttal a legjobb prognózisú.

A metasztatikus adenocarcinomától való elkülönítést speciális immunohisztológiai festések segítik.

A m. esetek 1–5%-ában végezhető radikális műtét (pleurectomia, extrapleuralis pneumectomia). Műtét *csak* epithelialis típus esetén és *kizárólag* magasan kvalifikált centrumban szabad végezni. A közvetlen posztoperativ mortalitás még jól megválasztott és megfelelő helyen operált betegek esetén is megközelíti a 30%-ot.

Tüneti kezelés talkumpleurodesis, profilaktikus és fájdalomcsillapító radioterápia lehet. Sajnos eddig nem történt olyan randomizált vizsgálat, amely a kemoterápia és a tüneti kezelés esetén az életminőséget, illetve a túlélést vizsgálta volna. Tehát a kemoterápia és az egyéb kezelések (gén-, fotodinamikus, immunoterápia) helye, valamint indikációi jelenleg pontosan nem határozhatók meg.

Károlyi Alice dr.

Pozitronemissziós tomográfia (PET) tüdő carcinomában. Sarinas, P. S. (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University School of Medicine, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, California, USA): Pulmonary Perspectives, 2001, *18*, 1-3.

A korai felfedezés és a modern terápiás lehetőségek ellenére a tüdőrák mindkét nemben a vezető halálokok közé tartozik az USA-ban. A PET noninvazív vizsgálat, amellyel, megfelelő kontrasztanyag alkalmazása esetén a tumor metabolikus aktivitása mérhető. A leggyakrabban használt kontrasztanyag a [^{18}F]-fluorodeoxiglukóz (FDG), amely a tumorszövetben halmozódik, és így már 7 mm átmérőjű laesio kimutatható. Téves pozitív lelet előfordulhat gyulladás, fertőzés, jóindulatú tumor, iatrogen vagy traumás elváltozás esetén.

A PET *indikációi:* szoliter pulmonalis góc, tüdőrák (nem kissejtes és kissejtes) stádiummeghatározása, az elváltozás lokalizálása, terápiatervezés, monitorozás, recidíva felfedezése. A pulmonalis góc kimutatásának vonatkozásában a PET szenzitivitása 83–100, specificitása 50–100, a medi-

astinalis és távoli metastasis kimutatására szenzitivitása 95, specificitása 83%. Nyirokcsomóáttétek detektálására alkalmasabb, mint a CT. A pleuralis FDG-halmozódás mellhártyaáttétre utal.

A PET szoliter gócok kimutatásában és a nem kissejtes tumorok kezelésének megtervezésében egyértelműen költséghatékony eljárás. Nagy beteganyagban folyamatban lévő vizsgálatok előzetes értékelése szerint a PET várhatóan lehetőséget ad új stádiummeghatározási algoritmus kidolgozására.

A legújabb generációs PET kombinálja a PET- és CT-technikát. Jelenleg ez az eljárás a legmegfelelőbb a tumor anatómiai és funkcionális ábrázolására. A közeljövőben kifejlesztésre kerülő új PET vizsgálóeljárások forradalmasíthatják a tüdőrák felfedezését és kezelését.

Károlyi Alice dr.

Sarcoidosisban szenvedő betegek endobronchialis érintettsége és légúti hiperreaktivitása. Shorr, A. F. és mtsai (Pulmonary and Critical Care Medicine Service, Walter Reed Army Medical Center, 6900 Georgia Ave, NW, Washington, DC 20307, USA): Chest, 2001, *120*, 881-886.

A sarcoidosis több szervet érintő betegség, amelynek leggyakoribb lokalizációja a tüdőben és a mellkasi nyirokcsomókban van. Klinikailag panaszos és panaszmentes állapotban egyaránt előfordul, egyes esetekben fibrosishoz és hegesedéshez vezethet. Légúti hiperreaktivitást (AHR) a sarcoidosisos betegek 5–83%-áan észleltek. A nagy szórás oka feltehetően a beteganyag különböző megválasztása. A sarcoidosisos betegek esetében az AHR bizonyításának komoly klinikai jelentősége van, mivel nehézlégzés, köhögés és sípolás negatív mellkasi leletűek esetében is előfordulhat, amit AHR fennállása megmagyarázhat. Az AHR észlelése jelezheti, hogy a beteg jobban fog reagálni inhalációs szteroidra, mint szisztémás kezelésre. A sarcoidosisos betegek krónikus légúti obstrukciója – amely kezeletlen AHR következménye is lehet – rossz prognózist jelez. Fixált obstrukció esetén a halálozás jelentősen megnő.

A szerzők feltételezik, hogy összefüggés van az endobronchalis érintettség és az ARH között, ezért prospektív módon tanulmányozták, hogy van-e kapcsolat a szövettanilag igazolt endobronchialis érintettség és a pozitív eredményű bronchoprovokáció között. 42 frissen felfedezett sarcoidosisos beteget vizsgáltak. A provokációt methacholinnal végezték. A bronchoszkópia során betegenként több helyről vettek anyagot szövettani vizsgálatra (EBB). Kóros endoszkópos kép esetén 4 mintát vettek a kóros területekről és kettőt a bifurcatiós carinából. Normális bronchoszkópos lelet esetén 2–2 helyről vettek anyagot a bifuratiós és a másodlagos carinákból. Pozitívnak véleményezték azt a mintát, amelyben *necrosis nélküli granuloma* volt látható, és egyidejűleg speciális festéssel gombát, illetve saválló baktériumot *nem* lehetett kimutatni.

AHR-t észleltek a betegek 21,4, nem necrotizáló granulomát pedig 57,1%-ában. Valamennyi AHR pozitív beteg esetében az EBB is pozitív volt, míg az AHR negatívak esetében szignifikánsan kevesebb volt az EBB pozitív. Az angiotenzinkonvertáló enzim szignifikánsan magasabb értéket mutatott az AHR pozitív betegek esetében, mint az AHR negatívakéban. Endobronchialis érintettség esetén szignifikánsan nagyobb a rizikója az AHR kialakulásának. Mivel negatív EBB esetén nem észleltek AHR-t, feltételezik, hogy az endobronchialis érintettség feltétele az AHR kialakulásának.

További vizsgálatoknak kell kideríteni, hogy mi a jelentősége a sarcoidosisban észlelt endobronchialis érintettségnek, valamint hogy a sarcoidosisos betegek AHR-a változik-e az idők folyamán, illetve a kezelés hatására.

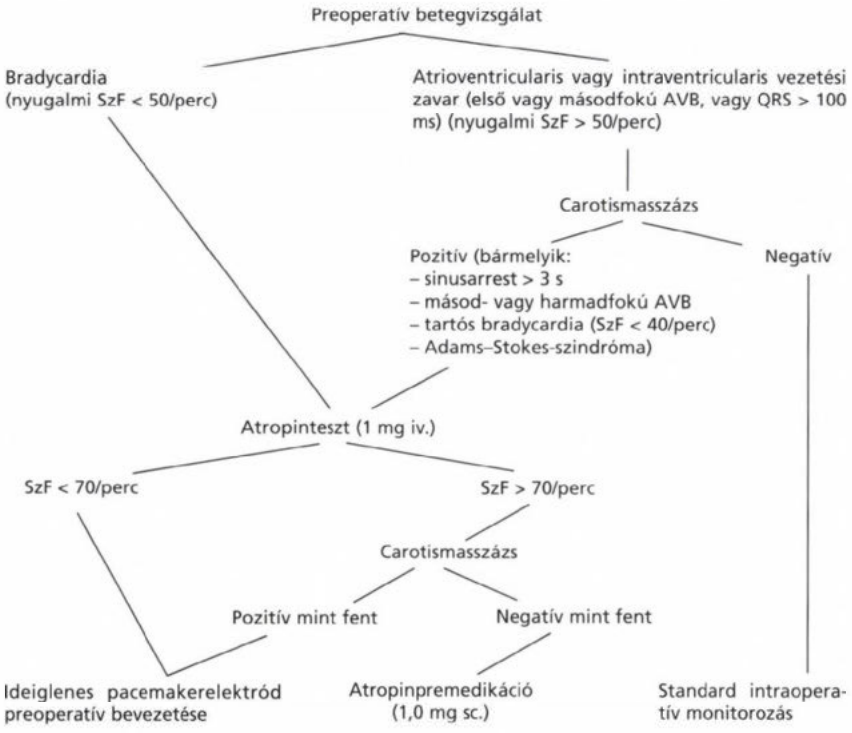
Károlyi Alice dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

A perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés indikációi

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap idei 8. számában jelent meg Szudi László dr. és munkatársai tollából a „Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés" című tanulmány (1). A szerzők által választott témakör nagyon aktuális, mert a betegek biztonságos műtéti előkészítése és perioperatív kezelése napjainkban az egyik legfontosabb gyógyítói tevékenység. A közlemény alapos irodalmi áttekintést ad az ideiglenes pacemakerkezelés indikációiról sürgős esetekben és akkor is, ha a beteg tervezett műtétje előtt kell dönteni a perioperatív, ideiglenes ritmusszabályozás szükségességéről. A közlemény második részében olvashatjuk a kezelés technikai részleteinek leírását, valamint az elektród bevezetésével járó veszélyek, szövődmények pontos ismertetését.

A szerzők táblázatban részletezik az akut myocardialis infarctus esetén alkalmazandó ideiglenes pacemakerkezelés indikációit. A felsorolásból – valószínűleg tévesztés miatt – kimaradtak a harmadfokú atrioventricularis blokk és a bradyarrhythmia absoluta diagnózisok, bár a szövegben később ezeket is említik. A közlemény szerzői bizonytalan, vitatható ajánlásokról, kezelési elvekről nem írnak. Valószínűleg ilyen megfontolásokból – a bizonyítékok szakirodalmi hiánya miatt – nem bocsátkoztak olyan fejtegetésekbe, hogy műtéti érzéstelenítés előtt milyen tünetek esetén ajánlott az ideiglenes pacemakerkezelés szükségességét elbírálni és milyen diagnosztikai eszközök alkalmasak erre. Azonban valamennyi orvosi szakma művelői számára szükséges lenne ezeket az ismereteket átadni. Ezért a jelen sorok írói fontosnak tekintik, hogy egy általuk szerkesztett és a gyakorlatban alkalmazott döntési algoritmus szélesebb nyilvánosságot kapjon. Az *1. ábrán* a preoperatív ideiglenes pacemakerkezelés szükségességének elbírálásához ajánlott algoritmus látható. *Szudi dr.* és munkatársai hivatkoznak arra a közleményre, amely az Aneszteziológia és Intenzív Terápia című folyóiratban 2000-ben *Csontos és munkatársai* tollából jelent meg, és ezt a folyamatábrát is tartalmazza (2). De az ismertetésük nem részletes, így az olvasó nem kap tájékoztatást arról, hogy milyen esetekben kell az ideiglenes pacemakerkezelés szükségességére gondolni, és miként lehet az indikációról dönteni.



1. ábra: A perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés szükségességének elbírálását segítő diagnosztikus algoritmus
SzF = szívfrekvencia; ABV = atrioventricularis blokk (2)

Algoritmusunk segítségével preoperatív ambulanciánkon 1997 és 1999 között több mint 14 000 beteget vizsgáltunk. Közöttük 104-et (0,17%) találtunk, akiknek 50/perc alatti nyugalmi bradycardiájuk vagy első, illetve másodfokú atriovantricularis blokkjuk derült ki, amely egyes esetekben intraventricularis vezetési zavarral társult. Az ajánlott döntési folyamatábra alapján a 104, primeren kiválasztott beteg közül 24-nek ideiglenes pacemakerelektródot vezettünk be (9 atropinrezisztens bradycardia, 9 első fokú atrioventricularis blokk és carotis sinus hyperaesthesia, 5 bradyarrhythmia absoluta és 1 beteg esetében másodfokú, Mobitz 1-es típusú atrioventricularis blokk miatt). Preoperatív atropinpremedikációt találtunk indokoltnak 49 betegünkben (1,0 mg sc. 30 perccel a műtét előtt). A többi, 31 betegnél sem az ideiglenes pacemakerkezelést, sem pedig az atropinpremedikációt nem alkalmaztuk. Ezzel a szelekciós módszerrel a pacemakerelektróddal ellátott betegek mindegyikében a generátor működésére szükség volt, mert az anesztézia alatt 60/perc alá csökkent a betegek spontán szívfrekvenciája. A másik két betegcsoportban nem jelentkezett olyan szívfrekvenciája. A másik két betegcsoportban nem jelentkezett olyan szívritmuszavar, amely miatt a posztoperatív időszakban intenzív osztályos kezelést kellett volna alkalmaznunk.

Az utóbbi évtizedben a végleges pacemakerkezelés indikációs ajánlásrendszere átalakult. A változást megerősítették az American Heart Association és az American College of Cardiology 1998-as ajánlásai (3). Például szükségtelennek tekinthető a végleges pacemaker implantációja panaszmentes sinusbradycardia vagy egyes mérsékelt fokú, ugyancsak panaszmentesen viselt atrioventricularis ingerületvezetési zavarok esetén. Ha ezeket az elveket a hazai betegellátási gyakorlatban is alkalmazzuk, akkor olyan betegpopuláció jelenik meg, amely különleges körülmények között (például műtéti anesztézia során) különösen veszélyeztetett helyzetbe kerülhet. Ugyanis a narkózis indukciójához használt modern gyógyszerek – bár mérsékelten, de bizonyítottan – negatív chronotrop és dromotrop mellékhatásúak. A gerinccközeli regionális érzéstelenítés során is gyakran bradycardia alakul ki a thoracalis sympathicus idegrendszer részleges blokkolása miatt. Ezért a végleges pacemakerek indikációs elveinek változásával együtt definiálnunk kell az ideiglenes elektród perioperatív alkalmazására vonatkozó javallatokat is.

Meggyőződésünk, hogy a fenti információk *Szudi dr. és munkatársai* közleményének fontos kiegészítői lehetnek. Továbbá reméljük, hogy a perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés indikációval kapcsolatos dilemmák megoldását segíteni fogja a munkacsoportunk által kifejlesztett algoritmus.

IRODALOM: 1. *Szudi, L., Paulovich, E., Faluvégi, Zs. és mtsai:* Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés. Orv. Hetil. 2002. *143,* 401-404. – 2. *Csontos, Cs., Melczer, L., Tekeres, M.:* Ideiglenes pacemakerkezelés indikációi nem szívsebészeti műtéti beavatkozások során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2000, *30,* 3-7. – 3. *Gregoratos, G., Cheitlin M. D., Conill, A. és mtsai:* ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhytmia devicces: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). J. Am. Coll. Cardiol., 1998, *31,* 1175-1209.

Bogár Lajos dr.
Csontos Csaba dr.

T. Szerkesztőség! Nagyon köszönöm Bogár Lajos dr. és Csontos Csaba dr. hozzászólását a „Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés" című közleményünkhöz. A közlemény második táblázatában tüntettük fel a műtét előtti ideiglenes pacemakerkezelés indikációit, melyet a 2000-ben a Heart-ban megjelent összefoglaló cikkből idéztünk (1). Ez tartalmazza a harmadfokú atrioventrikuláris blokkot is, ami a mi táblázatunkban is így szerepel. Valószínűleg e fölött véletlenül átsiklottak a hozzászólók. A bradyarrhythmia absoluta nem szerepelt az idézett műben, ezért külön megjegyzésként írtuk hozzá a szöveges részben az idézet hűsége miatt.

Többször hivatkoztunk *Csontos dr. és munkatársai* (2) munkájára, mivel úttörőnek tartjuk a magyar nyelvű irodalomban, és örülünk, hogy hozzászólás formájában az Orvosi Hetilapban az általuk kidolgozott algoritmus helyet kap. Azért nem ismertettük részletesen közleményünkben, mert a pozitív carotismasszázs teszt nem szerepel ajánlásként az elmúlt években megjelent áttekintő tanulmányokban. Mi is alkalmaztunk az elmúlt években carotis sinus masszázst, de nem találtuk sem specifikusnak, sem szenzitívnek. Voltak olyan betegeink, akiknél pozitív carotismasszázs ellenére is az egész műtét alatt megmaradt a normofrekvenciás sinusrhythmus, míg másoknál a negatív teszt ellenére fellépett pacemakerkezelést igénylő bradyarrhythmia.

Valószínűleg az altatószerek által okozott és a reflexes úton kiváltható magasabb fokú atrioventricularis blokk mechanizmusa nem teljesen azonos, de ez további tanulmányokat és bizonyítást igényel. Ezt a kérdést valószínűleg csak egy nagy betéganyagot érintő, olyan prospektív tanulmánnyal lehetne eldönteni, ahol folyamatos Holter-monitorozással követnénk a betegeket a perioperatív időszakban és tanulmányoznánk a pozitív carotismasszázs teszt és az altatószerekre fellépő badyarrhytmia összefüggéseit. Ennek ellenére úgy gondoljuk, hogy ha valakiben a pozitív carotismasszázs teszt miatt felmerül az ideiglenes pacemaker szükségessége, helyesen teszi, ha az eredeti közleményünkben leírtak szerint külső transcutan pacemakerelektródákat helyez fel a betegre műtét előtt.

Az irodalomban nagyon sok, egymásnak ellentmondó álláspont található, ezért véleményünk szerint minden, ebben a témában megjelenő közlemény, hozzászólás hasznos és további új, továbbgondolása alkalmas szempontokat vethet fel.

IRODALOM: 1. *Gammage, M. D.:* Temporary cardiac pacing. Heart, 2000, *83*, 715-720. – 2. *Csontos, Cs., Melczer, L., Tekeres, M.:* Ideiglenes pacemakerkezelés indikációi nem szívsebészeti műtéti beavatkozások során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2000, *3*, 3-7.

Szudi László dr.

Ismerjük meg a hazai szakirodalmat

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastam *Tomcsányi dr. és mtsainak* a f. év 13. számában megjelent cikkét az ACE-gátló és a spironolacton indukálta hyperkalaemiás elektrolitzavarokról (14). Annál is inkább, mert több mint 40 éve magam is ezzel a problémakörrel foglalkozom.

A nemzetközi szakirodalomban hivatkoznak – többek között – a spironolacton által okozott hyperkalaemiás bénulás első esetére (1966; 4), majd egy későbbi esetre, ahol a szerzők által észlelt EKG-eltéréshez hasonló lelet fordult elő (1988; 6) és azon eredeti vizsgálatokra, melyek az ACE-gátló által okozott hyperkalaemia mechanizmusaival foglalkoznak (1983–2002; 3, 7, 8). Továbbá az új fogalmakra (például „upright hyperkalaemia" 9) és az általunk leírt új szindrómára („outpatient hyperkalaemia"; 10). „Vese hatású gyógyszerek" c. kandidátusi értekezésemben (1975) a spironolacton és rokon vegyületeivel is foglalkoztam. MTA doktori értkezésemet (1996), „Gyógyszer és betegség interakció a szérumkálium-szint szabályozásában (hyperkalaemiák)" 81 műre alapoztam. „Gyógyszerek által okozott elektrolitzavarok" c. cikkemért Markusovszky-díjat adományoztak (1989; 4). Újabb összefoglalásom jelent meg 1999-ben „Hyperkalaemiák" címmel (12), majd egy másik 2000-ben (2) és egy további 2001-ben (13). Legutoljára, angol szerzők tollából két cikk jelent meg 2001-ben a Postgraduate Medicine-ben gyógyszer által okozott hyperkalaemiás komplikációkról, melyek hivatkozásaiban saját munkáink is szerepelnek (1, 5). Elgondolkodtató, mi kell ahhoz, hogy egy magyar szerzőre hazai lapban hivatkozzanak? Vajon mikor kezdődött a gyógyszerindukálta elektrolitzavarok új korszaka?

IRODALOM: 1. *Dutta, D., Fischler, M., McClung, A.:* Angiotensin converting enzyme inhibitor induced hyperkalaemic paralysis. Postgrad Med J. 2001, *77*, 114-115. – 2. *Haris, Á., Radó, J.:* A transtubuláris kálium grádiens (TTKG) jelentősége a kálium anyagcsere rendellenességeinek diagnosztikájában. Orv. Hetil., 2000, *141*, 385-391. – 3. *Haris Á., Radó, J.:* A transtubuláris kálium grádiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. Hypertonia és Nephrologia, 2000, *4*, 93-99. – 4. *Herman, E., Rado, J.:* Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironalactone. Observation on a patient with severe renal disease and refractory edema. Arch Neurol. 1966, *15*, 74-77. – 5. *Patel, P., Mandal, B., Greenway, M. W.:* Hyperkalaemic quadriparesis secondary to chronic diclofenac treatment. Postgrad. Med. J. 2001, *77*, 50-51. – 6. *Rado, J. P.:* Successful treatment of hyperkalemic quadriplegia associated with spironolactone. Int. J. Clin. Pharmacol., Ther., Toxicol., 1988, *26*, 339-345. – 7. *Rado, J. P.:* Glucose-induced hyperkalemia during captopril treatment. Arch. Intern. Med., 1983, *143*, 389. – 8. *Radó, J.:* Fokozódó hyperkalemia tartós captopril kezelés alatt (pharmakológiás hypoaldosteronismus). Orv. Hetil., 1986, *127*, 899-902. – 9. *Rado, J. P., Simatupang, T., Boer, P., Mees, E. J.:* Increase of serum potassium in the upright posture in selective hypoaldosteronism. Horm Metab Res., 1979, *11*, 47-51. – 10. *Radó, J. P., Boer, P., Dorhout Mees, E. J., Simatupang, T.:* Outpatient hyperkalemia syndrome in renal and hypertensive patients with suppressed aldosterone production. Journal of Medicine, 1979, *10*, 145-157. – 11. *Radó, J.:* Gyógyszerek által okozott elektrolyt zavarok. Orv. Hetil., 1988, *129*, 25-31. – 12. *Radó, J., Haris Á.:* Hyperkalaemiák. Orv. Hetil., 1999, *140*, 2622-2628. – 13. *Radó, J.:* Izombénulás kálium anyagcsere-zavar következtében, 2001. Hypertonia és Nephrologia, 2001, *4-5*, 202-208. – 14. *Tomcsányi, J., Somlói, M., Hrisula, A. és mtsa:* Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok: a gyógyszerindukálta elektrolitzavarok új korszaka. Orv. Hetil. 2002; *13*, 643-649.

Radó János dr.

T. Szerkesztőség! Köszönettel vettem *Radó dr.* kritikai hozzászólását. Természetesen nagyra becsülöm a kiváló szakember több évtizedes hazai és nemzetközi publikációkat is eredményező tevékenységét a kálium-anyagcsere témakörében. Radó dr.-ral ellentétben mi nem foglalkozunk a hyperkalaemiával kutatás szinten. Éppen ezért nem egy összefoglaló közlemény írására vállalkoztunk, ahol illik minden, a témával kapcsolatos fontos cikket megemlíteni, hanem a hyperkalaemiák különböző, klinikailag súlyos arrhythmiákat provokáló hatásait mutattuk be. Célunk mind a cikk megírásával, mind a címmel arra irányult, hogy a családorvos, illetve belgyógyász kollégák figyelmét felhívjuk a hyperkalaemia veszélyére, ami az utóbbi időben igen megnőtt. Erre példa, hogy a dolgozat elküldése után is három malignus (kettő fatális) hyperkalemiás esetet láttunk. Ezért elsősorban nem a transtubularis káliumgradiensről és hypoaldosteronismusról akartunk írni. Ez a citáció kimaradásának oka.

Az új korszak pedig akkor kezdődött, amikor az ACE-gátlókat nagy számban és nagy dózisban kezdték alkalmazni a praxisban a szívelégtelenség kezelésére az elmúlt években.

Tomcsányi János dr.

Kiegészítés Hölbling Miksa emlékezete című dolgozathoz

T. Szerkesztőség! Hölbling Miksa emlékezete című cikkem (Orv. Hetil., 2002, *143*, 461.) megjelenése után levelet kaptam Vértes Lászlótól, melyben örömömre elküldte az Egészségnevelés c. folyóirat 1995. évi 3. számában megjelent „Hölbling Miksa és 150 évvel ezelőtti könyve" címmel megjelent írását. Sajnálom, hogy közleményem irodalomjegyzékében nem szerepel ez a kitűnő megemlékezés, ezért most kárpótlásként idézem Vértes doktor 7 év előtti, de még ma is aktuális megállapítását, amely szerint: „Az utókor... Sajnos nem sok hálával emlékezhetünk. Tudomásunk szerint Baranya megye székhelyén sem utcanév, sem emléktábla nem őrzi a jeles elöd nevét, életművét." Hátha most egy „illetékes" is elolvassa.

Süle Tamás dr.

HÍREK

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete** és a **Sümegi Kórház** *2002. augusztus 30. és szeptember 1.* között rendezi meg Sümegen a *III. Sümegi Orvosi Napokat* családorvosok, kórházi és klinikai szakorvosok számára.

Program

2002. augusztus 30. (péntek)

9.30– Regisztráció

10.30–11.00 Megnyitó: *Prof. Dr. Fehér János*, a konferencia elnöke

11.00–13.00 **I. Szekció**

Pár Alajos

Az autoimmun májbetegségek kezelése (20 perc)

Somogyi János, Pándics Tamás, Szalay Júlia, Vér Ágota

Az endogén digitális és klinikai jelentősége (20 perc)

Lugasi Andrea

Növényi hatóanyagok – fitonutriensek szerepe az egészségmegőrzésben (20 perc)

Róth Erzsébet, Jancsó G., M. T. Jaberansari, Kiss K., Szeberényi J.

Az oxidatív stressz szerepe az endogén adaptáció kiváltásában (20 perc)

Lengyel Gabriella

Terhességi cholestasis (20 perc)

13.00–15.00 Ebédszünet

15.00–16.45 **II. Szekció**

László Gábor, Szentpéteri Imre

Az osteoporosis és a diabetes mellitus (20 perc)

Szabó Tibor

Egyes anyagcsere-betegségek laboratóriumi jellemzőinek előfordulása nagy elemszámú vizsgálatok alapján (20 perc)

Tarnai Ete

Megfigyelések hypertonia betegségben és neurosis depressivában a légtér elektromos viszonyainak változására meteorológiai tényezők hatására. Terápiás lehetőségek (20 perc)

Csillag József

Alternatívák a hyperthyreosis kezelésében (20 perc)

Kovács József

MEDIÁTOR (Az egészségügyi közvetítő) (20 perc)

16.45–17.00 Kávészünet

17.00–18.45 **III. Szekció**

Jakab Ferenc, Baranyai L., Láng I., Baranyai Zs., Kőszegi Gy.

Elsődleges és másodlagos májdaganatok sebészi kezelése (20 perc)

Vízer Gábor

A pro- és antioxidánsok szerepe a colorectalis adenoma és carcinoma genezisében (20 perc)

Nagy Mária

Az arthrosis terápiájának legújabb eredményei (20 perc)

Vértes László

Élettartam geriátriai osztályon (20 perc)

Töltősi Henriett

Aktualitások a TENA inkontinencia védőeszközökről és rendelhetőségükről (15 perc)

19.00–20.00 Celldömölki Régi Zene Együttes reneszánsz és barokk koncertje

21.00 Fogadás és Grill Party

2002. augusztus 31. *(szombat)*

9.00–10.45 **IV. Szekció**

Tóth Emil

A nőgyógyászati betegek rehabilitációja az új évezred küszöbén (20 perc)

Vallent Károly

Juvenilis polyposis és colon carcinoma (Canada-szindróma) (20 perc)

Vértes László, Horváth Imre

Arany János – a demográfus, az epidemiológus

Legnagyobb epikus költőnk születésének 185., halálának 120. évfordulóján (20 perc)

Zepter (cégelőadás) (10 perc)

10.45–11.00 Kávészünet

11.00–13.00 **V. Szekció**

Kósa Lajos

A rhinitis allergica kezelése napjainkban (20 perc)

Nékám Kristóf

Allergiák: egységesülő koncepció, „holisztikus" diagnosztika és kezelés (20 perc)

Hubert János

Nitrátterápia a háziorvosi gyakorlatban (20 perc)

Fekete Ferenc

Orális cefalosporinok helye a háziorvosi gyakorlatban (20 perc)

13.00–15.00 Ebédszünet

15.00-16.45 **VI. Szekció**

Góth László

Hogyan lehet új DNS mutációt kimutatni (20 perc)

Temesvári Beáta, Szilárd János

Direkt és indirekt önpusztítás (20 perc)

Mészáros István

A kokain-abózus kardiovaszkuláris szövődményei (20 perc)

16.45–17.00 Kávészünet

17.00–18.45 **VII. Szekció**

Ostorharics H. György

Pszichoszociális rehabilitáció céljai, lehetőségei, korlátai (20 perc)

Pető Zoltán, Nagy Anikó, Papp Zsuzsanna

Az időskori depressziók kezelése (20 perc)

István Lajos

A thromboembolia civilizációs népbetegség és korunk kihívása – a megelőzés új lehetőségei (20 perc)

Szilárd János, Temesvári Beáta

Traumatológiai problémák – etikai dilemmák (20 perc)

16.30–17.30. Kulturális program

20.30 Gálavacsora

2002. szeptember 1. *(vasárnap)*

9.00–10.45 **VIII. Szekció**

Huszár Ilona

A munkaképesség-csökkenés véleményezésének pszichoszociális összetevői (20 perc)

Moussong Kovács Erzsébet

A szem és bőr az orvos-beteg kommunikációban, diagnosztikában és pszichoterápiában (20 perc)

Antal Géza

Orvos-betegjog a betegjogi képviselő gyakorlatában (20 perc)

Vass Ilona, Szokolai Erzsébet

Digitális dermatoszkópia – a legkorszerűbb non-invasiv módszer a melanoma és a pigmentnaevusok diagnosztikájára (20 perc)

10.45–11.00 Kávészünet

11.00–12.00 **IX. Szekció**

Stark András

Szemben önmagunkkal, a pszichiáter képe a filmművészetben (20 perc)

Szabó Péter

Az ellátásszervezés stratégiai kérdései és a jogszabályi háttér (20 perc)

Balogh Vera

Delírium és kompetenciahatárok (20 perc)

13.00 Zárszó

Fehér János, Szalai Mária

Jelentkezés és további információ:
Szervezőiroda: Intermedicons Kft.
Schäfer Mária
1458 Budapest 97., Pf. 32.
Tel: 06-309-846-954, Fax: 215-8039
Tudományos titkárság: *Bárkovits Sarolta*
Mobil: 06-20-429-2245
Tel/Fax: 317-4548

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete,** a **Májkutatási Alapítvány** és a **Danubius Hotellánc** szervezésében kerül megrendezésre az *Életöröm és életmód 2002.* szimpózium *Bükfürdőn, 2002. november 29–30-án.*

2002. november 29.

I. Szekció

9.00–10.30 Megnyitó

Elnök: *Várszegi Asztrik, Fehér János*

Bevezetés: *Fehér János*

A keresztény boldogság és életminőség *Várszegi Asztrik*

Életöröm a zsidóság értékrendjében *(N.N.)*

10.30–11.00 Kávészünet

II. Szekció

11.00–13.00

Elnök: *Hajba Ferenc, Lengyel Gabriella*

Az alkotás mint örömforrás *Madarász Iván*

A boldogság és a pánik *(N.N.)*

A táplálkozás mint örömforrás *Halmy László*

13.00–15-00 Ebéd
III. Szekció
15.00–16.30
Elnök: *Berkes István, Hermann György*
Korszerű táplálék-kiegészítők a betegség megelőzésben *(N.N.)*
A mozgáskultúra
Berkes István
A sport mint örömforrás *(N.N.)*
Dopping a XXI. században
Pucsok József
16.30–18.00
IV. Szekció
Elnök: *Alkony László, Pucsok József*
Alkohol: méreg vagy orvosság
Fehér János
A bor helye korunk örömforrásai között
Alkony László
A bor és a bor filozófiája. Életöröm francia módra, életöröm magyar módra
Kardos Gábor
A játék mint örömforrás
Donáth Tibor
20.00 Gálavacsora
A bor és a zene
Berczelly István
2002. november 30.
V. Szekció
9.00–10.30
Elnök: *Gardó Sándor, Halmy László*
A szerelem, szexualitás és életminőség
Lipcsey Attila
A szerelem és a szexualitás a nőorvos oldaláról
Gardó Sándor
10.30–11.00 Kávészünet
VI. Szekció
11.00–13.00
Elnök: *Lipcsey Attila, Heimann Zoltán*
A fürdő kultúra *(N.N)*
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*
A bor képekben: *Szél Ágnes*
Szervezőbizottság: *Hajba Ferenc, Hermann György, Lengyel Gabriella, Fehér János*
Védnökök: *Szeremley Huba, Folláth György*
Tudományos információ:
Fehér János dr. (Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Tel/fax: 317-4548.
Jelentkezés és szállásfoglalás:
Schäfer Lászlóné, 1096 Budapest, Haller u. 32-40. Tel/fax: 215-8039 vagy 06-30-9846-954.

Meghívó
II. Romhányi Orvostalálkozó Lelkigyakorlat (manreza) orvosoknak
Helye: **Szár** Római katolikus templom
Ideje: *2002. augusztus 31. 10.00*
Program
9.00 Szentmise
10.00 Megnyitó
Üdvözlések
– *Krupánszki Mihály* polgármester
– *Genzwein Ferenc* tanár
A „Romhányi Alapítvány" helyzete
– *Dr. Kellermayer Miklós* egyetemi tanár
„Miért manréza?"
10.30 *Dr. Bolberitz Pál* teológus, egyetemi tanár
„Humán antropológia, krisztológiai antropológia"
11.00 *Dr. Méhes Károly* egyetemi tanár, akadémikus
„Kutatás, erkölcs, etika"
11.30 *Dr. Fekete Béla* egyetemi tanár
„Serendipity" az orvosi gondolkodásban
11.45 *Dr. Temesvári Péter* egyetemi magántanár
„Egy kis útravaló Romhányi Györgytől"
12.00–14.30 Szünet (ebéd)
14.30 *Dr. Sótonyi Péter* egyetemi tanár, akadémikus
„Az orvosi felelősség"
15.00 *Dr. Jobbágyi Gábor* egyetemi tanár
„Magzatvédelem, embervédelem"
15.30 *Dr. Andrásofszky Barna* főorvos, MET elnök
„Az egészségtan oktatás bevezetéséért tett erőfeszítéseink"
Moderátor: *Dr. Horváth J. Attila* egyetemi docens
(Részvételi szándékát szíveskedjék jelezni: *Genzwein Ferenc,* 2066 Szár, Bem J. u. 9., Tel.: 22/714-618 címre)

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron Megye) felnőtt háziorvosi praxisjog azonnal eladó.
Csatolt község nincs, hétközi és hétvégi ügyelet van.
Telefon: 06-96-241-982
Mobil: 06-20-423-6167

Az Orvosi Hetilap 2002, *143,* 1672. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXIV. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Simply-Logistics Kft.** keresi a megfelelő munkatársak jelentkezését az alábbi pozíciókba:
1. *Clinical Project Manager*
Location: California
Salary: $ 60 000 anually
2. *Scientist (DNA synthesis)*
Location: California
Salary: $ 50 000 annually
Ph.D. in Chemistry, Biochemistry or related field
3. *Computational Chemist – ChemInformatics*
Location: Massachusetts
Ph.D. in Life Science
Salary: $ 90 000
Számos tudományos szférából származó állásajánlattal rendelkezünk.
A jelentkezéseket és az önéletrajzokat az alábbi e-mail címre várjuk: *info@simply-logistics.com*
További információkért látogassa meg honlapunkat:
www.simply-logistics.com
Tel.: 06-20-3209173 (Dávid László)

Jávorszky Ödön Városi Kórház (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3.) pályázatot hirdet *Traumatológiai osztályára szakorvos* részére:
Pályázati feltételek:

– szakvizsgabizonyítvány
– részletes szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk
Bér: Kjt. és *megegyezés* szerint
Az állás a pályázatok elbírálása után azonnal betölthető.
Információ és pályázatok benyújtása: *Dr. Bodnár Attila* főigazgató főorvos, telefon: 06/27-314-496

A **Medicatus Kft.** (2045 Törökbálint, Kazinczy u. 105.) felvételre keres *új praxisba háziorvost,* aki egyben intézményi orvosi teendőket is ellát a helyi idősek otthonában működtetett orvosi szolgálat keretében.
Pályázati feltételek: a 4/2000. (II.25.) EüM rendelet 11 § (1), (2) bekezdésében foglalt képesítési előírások, valamint belgyógyász szakvizsga.
Jelentkezni a képesítést igazoló okmányok, szakmai önéletrajz, egyéb végzettséget igazoló dokumentumok benyújtásával lehet.
Bérezés megegyezés szerint.
Jelentkezési határidő:
a megjelenéstől számított 15 napon belül.
Pályázatok benyújtása:
Juhászné Vermesy Katalinhoz
(Medicatus Kft., 1396 Budapest, Pf.: 468)

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXIV/1. D. HBsAg pozitív vérrel történt expozíció esetén azonnal HBIG (HBV-specifikus immunglobulin) + vakcina (Engerix B) adandó.

CXXIV/2. E. A PBC gyakran vezet májelégtelenséghez, a halálok még varixvérzés is lehet. A betegség egyik leggyakoribb indikációja a májtranszplantációnak.

CXXIV/3. A. A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzöttek 30%-ában nem tisztázott a HCV átvitelének a módja (vagyis a kórelőzményben nem szerepel sem transzfúzió, sem iv. kábítószer vagy egyéb injekciós kezelés, vagy HCV-hepatitises egyénnel szexuális kontaktus). Felvetődött, hogy az ilyen esetek egy részében talán a korábbi évtizedekben a védőoltások kapcsán történthetett a fertőződés. A HCV-infekció egyébként számos immunológiai abnormalitást okozhat (cryoglobulinaemia, vasculitis, nephritis, ITP, arthritis, Sjögren-szindróma), sőt a B-sejt-lymphomák kóroki tényezője is lehet.

CXXIV/4. E. Az interferonkezelés mellékhatása az influenzaszerű tünetcsoport (láz, myalgia), a leukopenia, az autoimmun betegségek fellángolása, autoimmun thyreoiditis, depresszió, diabetes mellitus súlyosbodása, alopecia – de nem a fokozott szőrzetnövés.

CXXIV/5. A. Krónikus alkoholos hepatitisben az extrém magas gamma-GT-érték önmagában nem utal rossz prognózisra, ellentétben a felsorolt egyéb mutatókkal, mint az alacsony pszeudokolinészteráz, alacsony albuminszint, megnyúlt protombinidő, vagy tartósan mély icterus.

CXXIV/6. B. A dózisdependens hepatotoxicitás típusos példája a paracetamol- (acetaminophen-) intoxicatio.

CXXIV/7. D. A házastárs útján történő fertőződés nem jelentős a HCV-infekció terjedésében, bár ritkán előfordulhat (3–5%-ban).

CXXIV/8. A. Az interferonra nem jellemző az antibakteriális hatás.

CXXIV/9. A. A hepatocellularis carcinoma általában nem ad korán metastasist.

CXXIV/10. E. Mindegyik felsorolt állítás érvényes PSC-re.

CXXV. sorozat

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

CXXV/1. Májtranszplantáció indokolt lehet, *KIVÉVE:*
A. primer biliaris cirrhosis késői szakában
B. HCV-cirrhosisban
C. coloncarcinoma multiplex májmetastasisa esetén
D. alkoholos cirrhosisban

CXXV/2. A krónikus májbetegségek osztályozásában a legalapvetőbb szempont, amely a terápia megválasztásában döntő:
A. súlyosság
B. morfológiai kép
C. stádium
D. etiológia
E. a betegség időtartama

CXXV/3. Idült májbetegséget okozhat, *KIVÉVE:*
A. hosszan tartó alfa-metildopa-kezelés
B. hepatitis B-vírus-infekció
C. alkoholizmus
D. haemochromatosis
E: hepatitis E-vírus

CXXV/4. Alkoholos cirrhosis gyógyszeres kezelésének fontos összetevői, *KIVÉVE:*
A. propranolol
B. verospiron
C. furosemid
D. silymarin
E. interferon

CXXV/5. Alkoholos májkárosodás mellett szólhat, *KIVÉVE:*
A. macrocytosis (100 fl feletti MCV-érték)
B. kóros GOT és jelentős GGT-emelkedés
C. ha cardiomyopathia, neuropathia is észlelhető
D. HCV pozitivitás
E: napi 8 üveg sör rendszeres fogyasztása

CXXV/6. Az ascites kezelésében megfelelő terápia, *KIVÉVE?*
A. ágynyugalom
B. diuretikum adása
C. paracentesis
D. korlátozás nélküli sóbevitel
E. peritoneojugularis shunt

CXXV/7. A spontán bakteriális peritonitisre jellemző:
A. cirrhosisos betegben előzőleg meglevő ascitesben jön létre
B. gyakran Gram-negatív baktériumok, továbbá Streptococcusok, vagy anaerob microbák a kórokozók
C. hasi fájdalom, láz, leukocytosis, paralyticus ileus lehet a klinikai manifesztáció
D. általában rossz prognózist jelent
E: mindegyik igaz

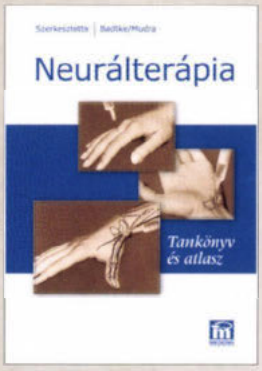
CXXV/8. Cirrhosisos betegben hepaticus encephalopathiát válthat ki, *KIVÉVE:*
A. gastrointestinalis vérzés
B. erélyes diuretikus kezelés
C. enteralis bakteriális infekció
D. túlzott fehérjebevitel
E. fehérjemegvonás

CXXV/9. Egy 62 éves férfi jobb bordaív alatti fájdalommal, hányással került orvoshoz. Fizikális vizsgálat során a jobb bordaív alatt nyomásérzékenységet jelzett. A hasi ultrahangvizsgálat epekövet igazolt epeúti tágulat nélkül. Láztalan. A diétás tanács, No-Spa, Algopyrin adásán kívül mi a teendő?
A. nem kell antibiotikumot adni
B. erythromycint kell adni
C. quinolont kell adni
D. trimethoprim-sulfamethoxazolt kell adni

CXXV/10. Egy 54 éves alkoholista férfi, aki az elmúlt hetekben is napi 2 liter bort fogyasztott, sárgasággal, ascitessel, hasi fájdalommal, hányással, lázzal került kórházba. Halk bélhangok, ascites, rectalis fizikális vizsgálattal nyert normochrom székletben occult vérzés igazolható. Haematemesise nem volt. A differenciáldiagnosztika szempontjából szóbajövő kórképek, *KIVÉVE:*
A. spontán bakteriális peritonitis
B. Mallory–Weiss-szindróma
C. pancreatitis
D. peptikus fekély

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

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

Érdemes megállni egy pillanatra!



A Glucobay igazoltan csökkentette a diabetes kialakulásának veszélyét a STOP NIDDM vizsgálatban[1]

- **36,4%**-kal csökkenti a diabetes kialakulásának gyakoriságát csökkent glükóztoleranciájú betegek esetén[1]
- Jelentősen csökkenti a postprandialis hyperglycaemia cardiovascularis szövődményeit[1]

Glucobay®

A ma terápiája a jövő záloga

* Study TO Prevent NIDDM

Irodalom: 1. Chiasson JL et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.

Az alkalmazási előírás összefoglalása: Hatóanyag: 50 mg acarbosum, ill. 100 mg acarbosum tablettánként. Javallat: Diabetes mellitusban a betegek diétás kezelését kiegészítő terápia. Ellenjavallatok: Acarbose-zal szembeni túlérzékenység; Mivel gyermekek és fiatalok esetében a hatás és a tolerabilitás tekintetében eddig nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat, 18 éven aluli betegeknek alkalmazása kerülendő; Krónikus bélbetegségek, melyek kifejezett emésztési és reszorpciós zavarokkal járnak; Olyan állapotok, melyek a fokozott bélgáz képződés folytán rosszabodhatnak (Pl. Roemheld szimptóma-komplex, nagyobb sérvek, bélszűkületek és bélfekélyek). Glucobay nem adható terhességben és szoptatós anyáknak, mivel kellő tapasztalat nem áll rendelkezésre. Adagolás: A hatékonyság és a tolerabilitás egyénenként változik. A tablettát közvetlenül az étkezés előtt, szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni., Kezdő adagja általában naponta 3-szor 50 mg (3-szor 1 tabletta Glucobay 50 vagy 3-szor 1/2 tabl. Glucobay 100); A továbbiakban naponta 3-szor 100 mg (3-szor 2 tabl. Glucobay 50, vagy 3-szor 1 tabl. Glucobay 100); A dózisnövelést 1-2 hét múlva, esetleg a kezelés későbbi periódusában is végre lehet hajtani. Mellékhatások: Gyakran felfúvódás és bélhangok, esetenként hasmenés és hasfájás. Háztartási cukor (nádcukor, répacukor), vagy ilyen tartalmú élelmiszer a kezelés alatt könnyen erős bélbántalmakat, ill. hasmenést okozhat. A cukorbetegek részére előírt diéta be nem tartása esetén ezek a mellékhatások fokozott mértékben léphetnek fel. Gyógyszerkölcsönhatások: Ha a Glucobay-t orális antidiabetikum (szulfonilurea ill. biguanid), vagy inzulin-kezelés mellé írják fel, a vércukorszint túlzott csökkenése esetén megfelelő mértékben csökkenteni kell a tabletta, ill. inzulin adagját. Hipoglikémia fellépésekor tekintetbe kell venni, hogy a háztartási cukor (nádcukor, répacukor) a Glucobay-kezelés alatt lassabban emésztődik és szívódik fel, így alkalmatlan a hipoglikémia tüneteinek gyors megszüntetésére. Ezért a háztartási cukor helyett ilyenkor célszerű szőlőcukrot alkalmazni. Az acarbose-hatás esetleges gyengítése miatt kerülendő gyomorégés ellenes szerek (antacida), koleszterinszint-csökkentő szerek (pl. cholestyramin), aktív szén-készítmények (béladszorbensek és emésztést segítő szerek (emésztőenzim-készítmények egyidejű adása). Megjegyzés+, Csomagolás: 30 tabl. á 50 mg; 120 tabl. á 50 mg, 30 tabl. á 100 mg; 120 tabl. á 100 mg, OGYI eng. Száma: 2381/40/91, További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmaz. **A Glucobay az IGT-ben még nem regisztrált.**

Bayer

Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 487-4169 Fax: 212-1537 www.bayer-healthvillage.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 32. szám 2002. augusztus 11.

490 Ft

A nem-alkoholos steatohepatitis 1875

TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS-MINŐSÉGFEJLESZTÉS
Tudományos tények a gyakorlatban: gazdaságos és garantált minőség 1879

KLINIKAI-EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK
Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben 1887

EREDETI KÖZLEMÉNYEK
Betegségspecifikus életminőség-kérdőív magyar adaptációja spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek részére 1893

KAZUISZTIKA
Nem-alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete 1899

HORUS
Pál Jakab (1863–1936) 1905

ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA
A homoeopathiáról 1907

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1913

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

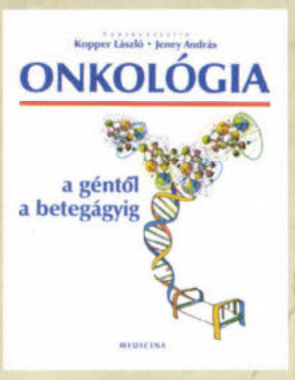


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 32 • 1873–1920 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

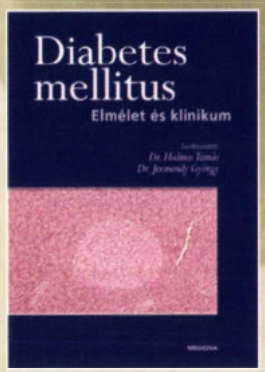
Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

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

Diabetes mellitus
Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



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

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

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

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

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 32. szám – 2002. augusztus 11.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 32. szám – 2002. augusztus 11.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 11., 2002. Volume 143. No. 32.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A nem-alkoholos steatohepatitis
Fehér János dr. 1875

TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS-MINŐSÉGFEJLESZTÉS

Tudományos tények a gyakorlatban: gazdaságos és garantált minőség
Gulácsi László dr. 1879

KLINIKAI-EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben
Jakó János dr., Szerafin László dr., Nagy Péter dr., Babicz Tamás dr. 1887

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Betegségspecifikus életminőség-kérdőív magyar adaptációja spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek részére
Lovas Kornélia, Géher Pál dr., Whalley, Diane, McKenna, Stephen, Meads, David, Kaló Zoltán dr. 1893

KAZUISZTIKA

Nem-alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete
Tokodi István dr., Molnár Anna dr., Reiber István dr., Simon Gábor dr. 1899

HORUS

Pál Jakab (1863–1936)
Emed Alexander dr. 1905

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A homoeopathiáról
Kommentár: Rák Kálmán dr. 1907

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1913

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1920

Non alcoholic steatohepatitis
Fehér, J. 1875

EVIDENCE BASED MEDICINE QUALITY DEVELOPMENT

Scientific evidences in the clinical practice: cost-effective and guaranteed quality of care
Gulácsi, L. 1879

CLINICAL EPIDEMIOLOGIC STUDIES

Anticipation in familial malignant haematologic diseases (epidemiologic observations)
Jakó, J., Szerafin, L., Nagy, P., Babicz, T. 1887

ORIGINAL ARTICLES

Validation of a disease specific quality of life instrument in patients with ankylosing spondylitis
Lovas, K., Géher, P., Whalley, D., McKenna, S., Meads, D., Kaló, Z. 1893

CASE REPORTS

Non-alcoholic steatohepatitis in the childhood
Tokodi, I., Molnár, A., Reiber, I., Simon, G. 1899

HORUS

Pál, J. (1863–1936)
Emed, A. 1905

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

About homeopathy
Commentary: Rák, K. 1907

FROM THE LITERATURE 1913

A nem-alkoholos steatohepatitis

Fehér János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A zsírmáj leggyakoribb oka a tartós alkoholfogyasztás. Létrejöhet azonban alkoholfogyasztás nélkül is. Kísérheti gyulladásos reakció, de előfordulhat tisztán steatosis formában is. Ez utóbbi kórképet mai nomenclaturával nem-alkoholos steatohepatitisnek (NASH) nevezzük. Histopathologiailag ugyanolyan jellegzetességek kísérik, mint az alkoholos májbetegséget.

A nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) terminológiáját először az orvosi szakirodalomban *Ludwig és munkatársai* alkalmazták 1980-ban (18), azonban a májzsírosodás histopathologiai képe már a 60-as évektől kezdve ismert volt (17). A zsír felszaporodásának leggyakoribb oka: az alkoholfogyasztás, az elhízás, a diabetes és a dyslipidaemia (11). A folyamat lehet reversibilis, ha megszüntetjük a kóroki faktort, vagy progresszív betegség, gyulladásos infiltratioval, fibrosissal, sőt májcirrhosis kialakulásával. Ezt az állapotot nevezik a szakirodalomban steatohepatitisnek. Feltételezhető az is, hogy a cryptogen cirrhosis a NASH következtében alakul ki (20). *James és Day* (14) szerint a NASH fontos, szerzett metabolikus májbetegség, mely a májsejtekben a triglycerid lerakodása következtében jön létre, és együtt jár nekrobiotikus gyulladásos reakcióval, fibrosissal, akár májcirrhosissal is.

Pathogenesis

Ismert jelenség, hogy amikor a szénhidrátból származó összkalória felét alkohollal helyettesítjük normál fehérje és vitamin bevitele mellett, a májban mérsékelt zsírfelszaporodás jön létre. Nincs viszont egyetértés az irodalomban abban a tekintetben, hogy normális táplálkozás esetén szükséges-e időnként nagyobb mennyiségű alkohol fogyasztása ahhoz, hogy a májban súlyos mértékű zsírlerakódás (NASH) alakuljon ki. A nem-alkoholos steatohepatitis legfontosabb okai a diabetes mellitus, obesitas, hyperlipidaemia, ritkábban táplálkozási zavar, gyógyszer-, vegyszer okozta károsodás, esetleg gyulladásos bélbetegség következménye. Különleges formáit congenitalis metabolikus zavarok, tárolási betegségek eredményezhetik. Lapunk jelenlegi számában *Tokodi és mtsai* (26) kiválóan elkészített esetismertetés formájában mutatják be egy 15 éves fiúgyermek esetét, akinél a máj zsíros infiltrációját feltételezésük szerint a cystás fibrózis heterozygóta állapota (ΔF508-as gén mutációja) és a hyperlipidaemia kombinációja hozta létre.

Pathophysiologiailag a májban a triglycerid felszaporodása a következő módon jöhet létre 1. csökkent zsírsavoxidáció, 2. fokozott zsírsavszintézis, 3. csökkent triglycerid kiáramlás a májból. A triglycerid felszaporodás mellett a másik nagyon fontos tényező a NASH kialakulásában a gyulladásos reakció a májszövetben, valamint a fibrogenesis folyamata a májsejtek között. Az oxidatív stressz és a lipid peroxidáció jelentős mértékben közrejátszik a NASH pathogenesisében. Ennek lehetséges módozatai (14, 21): 1. A szabad zsírsavak magas koncentrációja a mitochondriumokban, a mithochondrialis-β oxidáció, valamint oxigén eredetű szabadgyökök és lipid peroxidok felszaporodása, 2. CYP2E1 indukciója, mely egyaránt megtalálható emberi NASH megbetegedésben, valamint NASH-hoz hasonló állapotokban, melyet kísérleti körülmények között ídéztek elő (26, 27). Mivel a CYP2E1 indukciója szabad zsírsavak és ketonok által történik, éppen ezért a diabetes és az obesitas tekinthető a két legfontosabb faktornak a NASH pathogenesisében. Mindezen biokémiai elváltozások a nem parenchymalis sejtek aktivációját idézik elő a májban, melyet gyulladásos reakció és fibrogenesis kísér.

A Disse-térben a hepatikus stellasejtek tekinthetők az extracellularis matrix elsődleges előidézőjének. Bármilyen eredetű is a májkárosodás, a stellasejtek aktivizálódnak, és ez egy simaizom eredetű aktin (alpha-smooth-muscle actin – α-SMA) expresszióját eredményezi. Ez az anyag megtalálható olyan különböző gyulladásos folyamatokban, amelyek fibrosissal társulnak, beleértve a krónikus hepatitis C-t is (24). A máj stellasejtjeinek aktivitása egyenesen arányos a májzsírosodás mértékével azokban az esetekben is, amikor a folyamat gyulladásos reakció nélkül zajlik (22). *Clouston és munkatársai* (6) nem találtak szignifikáns összefüggést a májzsírosodás mértéke és az α-SMA festődés között az általuk vizsgált 80 betegben.

NASH-ban a szérum ferritin és a vaskoncentráció magas, a transferrin telítettség kifejezett. Ugyanakkor a májban a vasfestődés csak mérsékelten növekedett. Mivel a vasfelszaporodás növeli az oxidatív stressz állapotát, valószínűnek tűnik, hogy a vasterhelés a NASH pathogenesiseben ugyancsak szerepet játszhat. *Bonkovsky és munkatársai* (4) a HFE gén mutáció előfordulását szignifikánsan magasabbnak találták az Egyesült Államokból származó NASH betegekben. E betegek ALT és AST szintje magasabb volt, a máj histopathologiai elváltozásai súlyosabbak voltak, összehasonlítva azon betegekkel, akiknél ezen mutációk nem voltak jelen. Úgy tűnik, hogy a májban levő vas kulcsszerepet játszik az emberi NASH megbetegedés pathogenesisében és progressziójában.

Pathologia

James és Day (14) osztályozták a NASH-ban található pathologiai elváltozásokat. Három formát különböztettek meg: 1. tisztán zsírfelszaporodás, 2. steatohe-

aptitis és 3. fibrosis. Amennyiben csak zsírfelszaporodás játsza a főszerepet, akkor az lehet macrovesicularis, microvesicularis vagy kevert formájú májsteatosis. Steatohepatitisben intraacinaris gyulladásos reakció, ballon hepatocyták, Mallory testek, májsejtnecrosis találhatók. A fibrosis lehet pericellularis, perivenosus vagy éppenséggel májcirrhosis részjelenség. A szerzők megállapítják, hogy 1. a NASH bármely állapota a tiszta májzsírosodástól a végstádiumi cirrhosisig histologiailag elkülöníthetetlen az alkohol okozta májbetegségtől: 2. egyik esetben sem található jelentős korreláció a tünetek, a májműködési próbák kóros volta, valamint a histologiai kép súlyossága között.

A klinikai kép

Zsírmájban és a steatohepatitisben a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések egyaránt rendkívüli módon váltakoznak. A legtöbb beteg zsírmáj esetén – ez lehet a betegek 90%-a is – általában tünetmentes. A kliniko-patológiai tanulmányok szerint (14) a NASH betegeknek mintegy 75 %-a nő, majdnem valamennyi (69–100%) elhízott, egyharmaduknak cukorbetegségük van, mely általában nem-inzulin dependens diabetes mellitusnak (NIDDM) felel meg.

Azon esetekben amikor a májkárosodás kémiai toxikus ártalom következménye, vagy a betegség orvosi kezelés kapcsán, például gyógyszerek nem kívánt mellékhatásaként következik be, a májkárosodás leggyakrabban microvesicularis steatosisnak felel meg. Olyan szerek, mint az amiodaron és perhexilin gátolják a mitochondriális β-oxidációt. A nifedipin, diltiazem, stilboestrol és tamoxifen bizonyos esetekben NASH kialakulásával járhat együtt (14). Az emlőrák kezelésére alkalmazott tamoxifen súlyos fokú NASH kialakulásához, akár májcirrhosishoz (7, 19) vezethet. Közöltek egy porphyria variegata esetet is, melyet carbamazepin kezelés idézett elő (12). Feltételezik, hogy a gyógyszer okozta megbetegedés a hepatikus cytochrom P-450 károsítása révén jött létre, mely szerepet játszik a haem metabolizmusban, s ez által váltotta ki a porphyriás megbetegedést és a bőrtünetek kialakulását

A nem-alkoholos steatohepatitis speciális formája az akut terhességi zsírmáj. Ez a betegség a terhesség késői periódusában alakulhat ki. A betegség oka ismeretlen. Feltételezik, hogy az uterusban lévő magzatban a hosszúláncú 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)) hiánya vezet a pathologiai károsodáshoz az anyában.

Ritkán súlyos fokú steatohepatitisben icterus, anorexia és debilitas is előfordul. Ilyen betegek májelégtelenség és kóma tüneteivel halhatnak meg. Ezekben az esetekben feltételezhető, hogy súlyos hepatocyta organellum károsodás okozza a teljes májelégtelenséget. A legtöbb szerző szerint (25) a NASH diagnosztikus kritériumához meg kell követelnünk a következőket: 1. a steatohepatitis histologiai képe, 2. az alkoholfogyasztás hiánya, vagy legfeljebb csak minimális fogyasztása (40 g/hét alatt), 3. a vírus hepatitis serologiai tüneteinek hiánya. Mivel sem a klinikai tünetek, sem a laboratóriumi adatok nem mutatnak jellegzetes képet NASH-ban, nincs olyan noninvasiv diagnosztikus módszer, amely alkalmas lenne a zsírmáj és a NASH közötti differenciálásra.

A diffúz májzsírosodás kimutatására számos képalkotó eljárást alkalmaznak. A hasi ultrahangvizsgálat a legolcsóbb eljárás. A betegség histologiai képe jellegzetes. Mindennek ellenére, azonban a májbiopszia szükségszerűsége a NASH diagnózisához a rutin klinikai gyakorlatban vita tárgya az irodalomban. A májbiopszia ellenes érvek közé tartozik a jó prognózis a legtöbb esetben, a hatékony terápiának a hiánya, valamint a biopszia rizikója és költsége. Bizonyos esetekben azonban a májbiopsziát el kell végezni, például cryptogen hepatitis kizárására, a fibrosis súlyosságának a megítélésére, valamint a távlati prognózis meghatározására.

Az irodalom szerint a NASH klinikai képe gyermekekben hasonló, mint felnőttekben. A jobb felső hasnegyed fájdalma és gyengeség a leggyakoribb tünet. Obesitas és hepatomegalia hasonlóképpen nagyon gyakran előfordul. Az érintett gyermekeknek rendszerint magas az ALT szintjük, de a felnőttektől eltérően gyermekekben NASH-ból kialakuló cirrhosist nem közöltek. Érdemes külön hangsúlyozni, hogy *Tokodi és mtsai* (26) e lapszámunkban leírt esetükben a 15 éves gyermek NASH diagnózisához követendő diagnosztikus lépésekkel jutottak el: az anamnézis precíz feltárása (szülők, testvér), a májkárosodás biokémiai jelei, a familiáris hyperlipidaemia bizonyítása, a máj ultrahang vizsgálata szólt e betegség mellett, valamint genetikai módszerrrel igazolták a cystás fibrózis ΔF508 gén heterozygóta állapotát. A máj szövettani vizsgálata a NASH diagnózisát megerősítette.

Terápiás lehetőségek

Mindezideig biztosan hatásos szer NASH-ban nem ismert. A terápiás eljárások különböznek a NASH kóroki tényezői szerint. Vannak szerek, amelyek képesek a zsírsavak csökkentésére a májban, és olyan szerek, amelyek potencialisan hepatoprotektív hatásúak, szabadgyökfogók. Olyan módszer, mint májtranszplantáció csak végstádiumú májbetegségben alkalmazható (1, 25).

Mivel az elhízás és a 2 típusú (nem-inzulin dependens) diabetes mellitus tekinthető a leggyakoribb prediszponáló tényezőnek, amely a NASH kifejlődéséhez vezet, ésszerűnek tűnik, hogy ezen állapotok megelőzése vagy megfelelő kezelése a májbetegség csökkenését eredményezheti. A testsúly csökkentése kapcsán a NASH histologiai tünetei javulnak, különösen, amikor a testsúlyvesztés lépcsőzetes, és a fogyókúra kapcsolódik mozgásterápiával is (1). Mind a testsúlycsökkenés, mind pedig a mozgás javítja az inzulin rezisztenciát, amely úgy tűnik, hogy fontos tényező a NASH pathogenesisében. A fogyókúrás program megfelelő szakember által történő ellenőrzése feltétlenül kívánatos. A gyors súlyvesztés kerülendő. Az aktív életmód megfelelő mozgással ajánlatos steatohepatitisben azok számára is, akiknek normális a testsúlyuk. Az elhízott betegek, akiknek 2. típusú diabetes mellitusos megbetegedésük is van, az

alacsony kalóriájú diétás és mozgásterápiás programba veendők. A lipidcsökkentő clofibrat patkányokban alkohollal előidézett steatosis esetén csökkentette a májban a triglycerid felszaporodást. Újabban a gemfibrozil (600 mg/nap 4 héten át) szignifikáns módon javította az AST, ALT értéket a kiindulási értékekehez képest. A kezelés során a betegek testsúlya nem változott. A májműködési próbáknak a javulása úgy tűnik, független az alap triglycerid szinttől (3).

A hepatoprotektív szereknek tartott gyógyszerek lehetnek természetes antioxidánsok (mint az E vitamin, ubiquinon, lecithin, betacaroten, silymarin), szintetikus gyökfogók (mint a dihydroquinolin típusú antioxidánsok, metadoxin), ursodeoxycholsav (UDCA) és a szelén. Legtöbbjük hatását már vizsgálták az oxidatív stressz csökkentésére vonatkozóan kísérletesen létrehozott és emberi zsírmájban egyaránt. Az E vitamin alkalmazása gyermekekben steatohepatitis kapcsán az AST és az ALT érték normalizálódásához vezetett néhány hónapos terápia után. Az E vitamin, az α-tokopherol potens antioxidáns szer a lipid peroxidáció meggátolására (1,9). Gátolja a tumornecrosis factor α (TNF-α), az interleukin-1 (IL-1), az IL-6 és az IL-8 monocytak és/vagy Kupffer sejtek általi expresszióját, valamint gátolja a hepatikus collagen α-1 génexpressziót. Tartós alpha-tocopherol kezelés (300 mg/nap egy éven át) biztonságos és hatásos terápia NASH-ban (31). A szelén fontos nyomelem a szervezetben, jelenléte szükséges a glutathion peroxidáz működéséhez, ez által antioxidáns hatású. Szerepét NASH-ban még érdembelileg nem vizsgálták. Az ursodeoxycholsav (UDCA) hepatoprotektiv tulajdonsággal bíró hydrophil epesav. Hatásosságát NASH-ban kontrollált tanulmányban már vizsgálták, és kimutatták, hogy alkalmazására csökkennek májkárosodásra jellemző enzimek értékei, valamint a májban levő steatosis mértéke (15). Saját kísérletes vizsgálatainkban (8, 10), melyekben oxidativ stresszt előídézve májzsírosodást hoztunk létre patkányokban, ill. nyulakban, úgy találtuk, hogy mind a természetes antioxidánsok (silymarin), mind pedig a szintetikus dihidrokinolin gyökfogók egyaránt képesek voltak csökkenteni az oxidatív stressz állapotot, valamint a kóros májműködési értékeket, továbbá a máj zsírosodás mértékét. Legújabban egy új szintetikus készítményt, a metadoxint (2, 5) alkalmazták patkányokban létrehozott májzsírosodás csökkentésére.

IRODALOM: 1. *Angulo, P., Lindor, K. D.:* Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. Seminars in Liver Disease, 2001, *21,* 81-88. – 2. *Annoni, G., Contu, L., Tronci, M. A. és mtsai:* Pyridoxol L,2-pyrolidon-5 carboxylate prevents active fibroplasia in CCl4 treated rats. Pharmacol. Res., 1992, *25,* 87-93. – 3. *Basaranglu, M., Achay Osonsuz, A.:* A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J. Hepatol., 1999, *31,* 384. – 4. *Bonkovsky, H. L., Jawald, Q., Tortorelli, K. és mtsai:* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. J. Hepatol., 1999, *31,* 421-429. – 5. *Calabrese, V., Bombaci, G., Calderone, A. és mtsa:* Effects of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats. Int. J. Tiss. Reac., 1993, *15,* 235-243. – 6. *Clouston, D. C., Jonsson, J. R., Purdie, D. M. és mtsai:* Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. J. Hepatol., 2001, *34,* 314-320. – 7. *Dray, X., Tainturier, M. H., DeLa Lande, P. és mtsai:* Cirrhosis with non-alcoholic steatohepatitis: role of tamoxifen. Gastroenterol. Clin. Biol., 2000, *24,* 1122-1123. – 8. *Feher J., Bar-Pollák, L., Sréter, L és mtsai:* Biochemical markers in carbon-tetrachloride- and galactosamine-induced acute liver injuries: The effects on dihidroquinoline-type antioxidants, Brit. J. Exp. Path., 1982, *63,* 394-400. – 9. *Fehér, J., Csomós, G., Vereckei, A.:* Free Radical Reactions in Medicine, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1987. – 10. *Feher, J., Lengyel, G., Blazovics, A.:* Oxidative stress in liver and biliary tract diseases. Scand. J. Gastroenterol., 1988, *228 (Suppl.),* 38-46. – 11. *Fehér, J., Romics, L., Jakab, L. és mtsai:* Serum lipids and lipoproteins in chronic liver disease, Acta Med. Acad. Sci. Hung., 1976, *33,* 217-223. – 12. *Griecco, A., Alfei, B., Di Rocco, P. és mtsai:* Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, *13,* 973-975. – 13. *Hasegawa, T., Yoneda, M., Nakamura, K. és mtsai:* Plasma transforming growth factor-beta 1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment. Pharmacol. Ther., 2001, *15,* 1667-1672. – 14. *James, O. F. W., Day, C. P.:* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance, J. Hepatol., 1998, *29,* 495-501. – 15. *Laurin, J., Lindor, K. D., Crippin, J. S. és mtsa:* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatol., 1996, *23,* 1464-1467. – 16. *Leclerq, I. A., Farell, G. C., Field, J. és mtsai:* CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. J. Clin. Invest., 2000, *105,* 1067-1075. – 17. *Leevy, C. M.:* Fatty liver. A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine, 1962, *41,* 249-276. – 18. *Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B. és mtsa:* Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc., 1980, *55,* 434-438. – 19. *Murata, Y., Ogawa, Y., Saibara, T. és mtsa:* Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients. Oncol. Rep., 2000, *7,* 1299-1304. – 20. *Oelser, D. H., Caldwell, S. H., Hespenheide, E. E. és mtsa:* Cryptogenic cirrhosis: a disease largely of mild to moderately obese, mildly diabetic older females (abstract). Hepatol., 1998, *26,* 357A. – 21. *Parola, M., Robino, G.:* Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis, J. Hepatol., 2001, *35,* 297-306. – 22. *Reves, H. L., Burt, A. D., Ewood, S. és mtsa:* Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. J. Hepatol., 1996, *25,* 677-683. – 23. *Rockey, D. C., Boyles, J. K., Gabbiani, G. és mtsa:* Rat hepatic lipocytes express smooth muscle actin upon activation in vivo and in culture. J. Submicrosc. Cytol. Patho., 1992, *24,* 193-203. – 24. *Sakaida, I., Nagatomi, A., Hironak, K. és mtsai:* Quantitative analysis of liver fibrosis and stellate cells changes in patients with chronic hepatitis C after interferon therapy. Am. J. Gastroenterol., 1999, *94,* 489-496. – 25. *Sanyel, A. J.:* Nonalcoholic steatohepatitis. Clinical Perrspectives in Gastroeneterol., 2000, *5,* 129-139. – 26. *Tokodi, I., Molnár, A., Reiber, I. és mtsa:* Nem-alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete. Orv. Hetil., 2002, *143,* 1899-1903. – 27. *Weltman, M. D., Farell, G. C., Hall, P. és mtsai:* 0 Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1998, 27, 128-133.

(Fehér János dr., *Budapest,* Szentkirályi utca 46. 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)

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

Alexander Fleming

Ursofalk®



Összetétel	Egy kapszula Ursofalk 250 mg ursodeoxycholsavat tartalmaz
Felhasználási terület	1. Cholesterin – epekövek oldása (röntgennegatív kövek) 2. Epereflux gastritis 3. Cholestatikus májbetegségek kezelése (PBC, PSC) 4. Terhességi cholestasis (3. trimeszter) 5. Májtranszplantáció kiegészítő terápiája
Adagolás	Napi adag: 10 mg / testsúlykilógramm
Ellenjavallat	Az epehólyag, illetve epeutak akut gyulladásos megbetegedése; terhesség első három hónapja.
Kölcsönhatások	Cholestyraminnal, Colestipollal vagy aluminiumhidroxid tartalmú Antacidokkal történő együttes adása az Ursofalk resorptióját gátolja és így hatását negatívan befolyáshatja.
Kapható kiszerelés	250 mg x 100 kapszula Ursofalk

Eü. rendelkezés alapján, gasztroenterológus által 90%-os OEP támogatással rendelhető.

Medicons Kft. • Dr. Falk Pharma Képviselet
1015 BUDAPEST, Hunfalvy u. 8. Telefon: 457-7660, 457-7662 • Telefax: 457-7661

Tudományos tények a gyakorlatban: gazdaságos és garantált minőség

Gulácsi László dr.

Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, Közszolgálati Tanszék (igazgató: Jenei György dr.)

A szakirodalom szerint az egészségügy minőségének fejlesztése során, különböző célok elérése érdekében, a minőségfejlesztés módszereit változatos körülmények között és számtalan különböző módon alkalmazták sikeresen a világ különböző országában. A rendelkezésre álló tények azt mutatják, hogy a minőségfejlesztési célok a különböző metodikák megfelelő implementációjával elérhetők. A minőségnek a költségekre gyakorolt hatásával kapcsolatosan kevés szakirodalom áll rendelkezésre, annak ellenére, hogy a minőség és a költség kapcsolata iránt általános az érdeklődés. A kettő közötti viszony korrekt vizsgálata igen nehéz anélkül, hogy társadalmi konszenzus lenne a minőség és a költség-megtakarítás jelentéséről. Ennek ellenére elegendő bizonyíték támasztja alá azt a hipotézist, hogy nem a „túlságosan sok", hanem a „túlságosan kevés" minőség a jelentős költségtényező.

Kulcsszavak: minőség, minőségfejlesztés, költség

Scientific evidences in the clinical practice: cost-effective and guaranteed quality of care. According to the literature quality improvement methods were implemented successfully under various circumstances in many countries, through almost countless ways in order to achieve diverse quality improvement goals. Evidence suggests that quality improvement can be achieved through appropriate implementation of various methods. Literature on the effects of quality assurance on cost is relatively limited in number, however, the relation between the cost and quality is an issue of universal interest. Without any public consensus about what is meant by either quality or cost containment, it is difficult to evaluate their relation to each other fairly. However, there is sufficient support for the hypothesis that it is not too much quality, but rather too low quality that creates costs.

Key words: quality, quality improvement, costs

Költség; EBM – evidence based medicine vagy economic based medicine?

A források szűkössége miatt az egészségügyben is egyre több szó esik a követendő rangsorolásról, amely egyben a haszonáldozat költségelemzését is jelenti (az adott forrásokkal elérhető haszon, élettartam, életminőség, abban az esetben, ha a pénzeszközök elosztása másképpen történt volna). Az alapvető egészségpolitikai kérdés tehát nem az, hogy rangsorolni kell-e vagy sem – ez ugyanis elkerülhetetlen – hanem az, hogy hogyan.

Az elmúlt 30 évben az egészségügyi ellátás eredményeképpen 2,0–2,5 évvel nőtt a várható élettartam a nyugat-európai országokban. Az egészségügy azonban egyre nagyobb részét használja fel a fejlett országok nemzeti jövedelmének. Egy gyógyszer kifejlesztése például 300–500 millió dollárba kerül, a gyógyszergyárak esetén a kutatásra-fejlesztésre szánt összegek (R&D) valamennyi iparág közül a legmagasabbak, arányuk 12,9% (1998) míg ez az arány 5,4% volt 1990-ben. Összehasonlításul nem árt tudni, hogy az R&D arány a szintén dinamikusan fejlődő hírközlés esetén 6,4%, az autóiparban 4,3%, míg repülőgépgyártás és általában a légiközlekedés terén 2,6%. A magas R&D arány és az átlagosnál sokkal magasabb üzleti kockázat pedig tükröződik az árakban.

Az elköltött összegek eredményeként az egészségi állapotban elért hasznot valahogyan mérni kell, és a haszonnak egységet és dimenziót kell adni. Ez lehet az 1 életévnyereség, illetve az életminőséget is figyelembe vevő mértékegység, például az 1 QALY (7, 8). Ma a fejlett országokban minden egészségügyi beavatkozás hatását (legyen az egy ötnapos gyógyszeres terápia, vagy egy húszéves népegészségügyi program) ki kell fejezni életévnyereségben, QALY-ban, vagy más mérhető egységben és meg kell tudni mondani azt, hogy az egy egység nyereség mennyi pénzbe kerül. Ezen adatok alapján tud az egészségpolitikai döntéshozó dönteni, ez alapján kalkulál a finanszírozó és ezt veszik figyelembe a népegészségügyi programok kialakítása során is. A nemzeti jövedelemtől függően nagyon különböző az az összeg, amit

Rövidítések: EBM = evidence based medicine (tényeken alapuló egészségügy) vagy economic based medicine (gazdasági lehetőségeken alapuló egészségügy); R&D = research and development (kutatás és fejlesztés)

az egy egység haszon (például 1 életévnyereség) elérése érdekében egy adott ország el tud költeni. Belátható, hogy ezen a téren más a döntési helyzete az igen magas egy főre eső jövedelemmel rendelkező Hollandiának, mint a körülbelül 60-szor kisebb egy főre eső jövedelemmel rendelkező Grúziának.

A fejlett országokban az egy jó minőségű életév nyereségre eső költség implicit vagy explicit módon de egyértelműen meghatározott. Az egy jó minőségű életév nyereségre eső költségszint, amit az adott országban megfelelőnek tartanak és amely költségszint alatt általában javasolják az adott eljárás vagy gyógyszer finanszírozását, 9500 euro Franciaországban, 9000 euro Hollandiában, 50 000 euro az Egyesült Királyságban (összehasonlításul: a szívátültetés: 8000 euro/QALY, a nőgyógyászati rákszűrés 4000–24 000 euro/QALY, a csípőprotézis 1200 euro/QALY). A 20 000 kanadai dollár/QALY igen jó költséghatékonyságnak számít Kanadában, míg 100 000 kanadai dollár/QALY felett rossz költséghatékonyságról beszélnek. Ausztráliában 20 000 ausztrál dollár a felső határa az egy jó minőségű életév nyereségre eső költségnek, ezen összeg felett általában nem finanszírozzák az adott gyógyszert. Több országban egy második költséghatékonysági „szűrő" is működik, például Ausztráliában ha valamilyen egészségügyi technológia várható költségvonzata több mint 10 millió ausztrál dollár évente, akkor a kormány döntése szükséges. Az USA-ban 20 000 amerikai dollár/QALY az elfogadott szint a MEDICARE és MEDICAID esetén, míg a magánbiztosítással rendelkezők esetén 300 000 amerikai dollár/QALY sem számít csillagászati árnak. Összehasonlításképpen elmondható, hogy Törökországban 750 dollár ez a szint (2). Durva közelítéssel elmondható, hogy a fejlett országokban az egy életév nyereségre eső költség az egy főre eső nemzeti jövedelem 70–120%-a. Ezt figyelembe véve, hazánkban az egy (jó minőségű) életévnyereség elérése érdekében elkölthető, OEP által finanszírozható költség felső határa 3–5 millió Ft között lehet.

A fejlett országokban sok és jó minőségű eredményt publikálnak az egészségügyi közgazdaságtan területén, a hatékonyságot és a költséghatékonyságot azonban a helyi viszonyok szabják meg, ezért az egyes országokban végzett helyi kutatások adatai nélkülözhetetlenek (9). A költséghatékonysági mutatók átvétele nagyon nehéz, ha nem lehetetlen. Például az endoszkópiát azonos tudományos alapokra támaszkodva azonos irányelvek alapján végzik Barcelonában, Madridban és az USA-ban, a költség azonban Barcelonában 25 euro, Madridban 35 euro és az USA-ban 500 euro. Szerte a világon (távolról sem csak a fejlett országokban) egyre több kutatóintézet, egyetemi tanszék és ügynökség foglalkozik egészségügyi közgazdaságtani és egészségügyi technológiai kutatással, elemzéssel, hiszen nagyon lényegesnek tartják azt, hogy a nemzeti jövedelem körülbelül 10%-át kitevő egészségügyi részesedést hogyan költik el, és milyen hatást gyakorol a lakosság egészségügyi állapotára. Ezen intézmények egyike az utóbbi időben hazánkban is sokat emlegetett NICE (National Institute of Clinical Excellence) az Egyesült Királyságban (www.inahta.org). A NICE, amely Európában a legnagyobb kutatói kapacitásra és infrastruktúrára támaszkodik és a legnagyobb költségvetéssel rendelkezik, vizsgálja az egyes gyógyszerek és más egészségügyi technológiák hatékonyságát, költséghatékonyságát, irányelveket készít és javaslatokat fogalmaz meg. (A NICE javaslatainak figyelembe vétele, a javaslatok megvalósítását lehetővé tevő tevékenységek finanszírozása – például egy NICE irányelv bevezetése – 2002. január 1-jétől kötelező.)

Példaként nézzük meg a NICE egyik javaslatát, amelyet egy influenza kezelésére szolgáló gyógyszer, a zanamivir (Relenza) felhasználásával kapcsolatban tett közzé. A gyártó a szert általában mindenkinek, de különösen az idős, magas rizikójú betegeknek ajánlotta, és erre kért finanszírozást a brit egészségügyi rendszertől (NHS). A NICE megállapította, hogy:

– a legtöbb beteg esetén komplikációk nem jelentkeznek, az influenza elmúlik 3–5 nap alatt,

– a legtöbb beteg esetén a tünetek a hagyományos gyógyszerekkel jól kezelhetők,

– magas rizikójú betegek esetén súlyos komplikációk következhetnek be, bronchitis, bakteriális pneumonia,

– a Relenza szedése, az influenza kialakulása után 48 órán belül elkezdve és 5 napon keresztül folytatva a megbetegedés tartamát 1 nappal megrövidíti,

– a magas rizikójú betegek esetén nincs információ a hatásról, hiszen az RCT 6000 fős mintájában 70-en voltak csak idős emberek,

– sok esetben a szer használata a gyakorlatban nem megfelelő: 1. 48 órán túl kezdik el szedni és 2. nem csak influenza, hanem más vírusfertőzés esetén is, amikor azonban egyáltalán nem hat,

– az 5 napra eső költség 24 font, a gyártó által feltüntetett költséghatékonysági arány 18,52 font per minden 1 nap, amivel az influenza lefolyása csökkent,

– az influenza elleni vakcina nagymértékben csökkenti az influenza kialakulását, de csak a nagy rizikójú betegek 50%-a részesül védőoltásban, a vakcina költsége 5–6 font,

– antivirális influenzaterápia ötnapos költsége 1,35 font

A NICE ezen jelentés alapján nem javasolta a háziorvosoknak a zanamivir felírását. (A gyógyszer a patikákban a vásárlók számára rendelkezésre áll.) A zanamivir esetén más INAHTA szervezetek is hasonló vizsgálati eredményeket és javaslatokat tettek közzé (5, www.inahta.org).

Az egészségügyi közgazdaságtant más célokra is lehet használni. A dohányosok idő előtti halálával jelentős összegeket takarít meg a cseh állam, mivel így már nem kell öregségi nyugdíjat és szociális ellátást biztosítania, sőt a dohányosok korai halála az egészségügyben is inkább megtakarítást jelent, tudósított az Arthur Little International kutatásaira támaszkodva a Philip Morris. A kutatóintézet felmérése szerint a dohányzás miatt meghaltak a rájuk eső központi ráfordítások elmaradásával 1999-ben összességében több mint 24–30 millió dollár értékű szolgáltatás teljesítése alól mentesítették a Cseh Köztársaság

központi költségvetését. A magyarországi dohánygyárak megbízásából is készült elemzés számításai tehát azt mutatják, hogy a korábbi véleményekkel szemben, amely szerint a dohányzás költségei jelentősen terhelik az államot, a dohányzás az államnak gazdasági haszonnal jár. Hazánkban a dohányipar 32 000 embert foglalkoztat, és 1998-ban 131 milliárd forintot fizetett be az államkasszába – azaz a lakosság 35%-át kitevő dohányosok füstölnek amíg élnek, aztán gyorsan meghalnak, megtakarítván az államnak idős koruk esetén szükséges gyógykezelésük és időskori nyugdíjuk költségeit, amely így jó üzlet az állam számára – a Philip Morris (minden bizonnyal számszakilag helytálló) tanulmánya szerint (14). Az aznapi angol nyelvű sajtó is részletesen foglalkozott a Philip Morris tanulmányával – botrányosnak bélyegezve azt. Holott számszakilag elképzelhető, hogy a tanulmány állításai igazak, valószínűleg ezért is érezzük a tanulmányt nagyon zavarónak. A hazai haláloki statisztikák szerint az évi 140 ezer halálozás közül 40 000 idő előtti, korai halálozás a dohányzás következménye. Nem azért kell a dohányzást visszaszorítani, illetve a tizenévesek rászokását meggátolni, mert a dohányzás miatt sok a költsége az egészségügynek, láthatjuk ez valószínűleg nem is igaz, hanem azért, mert ennek következtében emberek tízezrei idő előtt meghalnak. A dohányzás elleni küzdelem emellett, a leginkább költséghatékony népegészségügyi program szerte a világon.

Minőségfejlesztés

A minőségfejlesztés során a szakma legnagyobb nevű képviselője, a 2000-ben elhunyt Donabedian két megállapítása a szakmai önállóságról, a sikeres minőség legfontosabb feltételéről és a minőségfejlesztést végzők szakértelméről vezérfonalként is szolgálhat a minőség fejlesztése során:

– „Számomra az Egyesült Államokban az elmúlt 10–15 év fejlődése során megtanult lecke az, hogy az egészségügyi szakemberek képtelenek rendet rakni a saját házuk tájékán, ennek felismerése után a hatóságok sokkal kellemetlenkedőbbek és utasítgatóak lettek a minőségbiztosítással kapcsolatos tevékenységük során" (1).

– „A minőségbiztosítási szakembereknek és igazgatásnak az egészségügyről és a betegellátásról vallott közös értékek, a klinikai kérdésekben való demonstrábilis szakértelem, a monitorozás és minőségbiztosítás metodikájának kiváló ismerete, a folyamatos és hiteles segítőkészség, valamint a nyilvánvaló tárgyilagosság alapján végzett munkával a szervezetben legitimációt kell szereznie (4)."

A betegek legfontosabb elvárásai a következő kérdések-minőségi dimenziók formájában fogalmazhatók meg:

– kaphatok-e egészségügyi ellátást – az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés,

– meg tudják-e állapítani hogy mi a bajom – a betegek megvizsgálása,

– tudnak-e segíteni rajtam – betegellátás,

– elmagyarázzák-e nekem is, részt vehetek-e a gyógyításom folyamatában – beteg és család informálása, egészségnevelés,

– illeszkednek-e egymáshoz az egészségügyi ellátás egyes elemei – az ellátás folyamatossága,

– megfelelően, illendően bánnak-e velem – beteg és család, jogok, emberi méltóság.

A minőségfejlesztés során eredményesen használhatjuk az irányelveket, protokollokat, indikátorokat, a külső és belső auditot és más minőségfejlesztési módszereket, jól használható a folyamatok elemzése és rendelkezésre állnak a különböző minőségügyi és vezetési standardok és modellek (8). Jelen írásunkban célszerű a figyelmet felhívni arra, hogy a minőségfejlesztés egyik alapja a megfelelő, valid, megbízható adatok összehasonlítása, ehhez kellenek az indikátorok és az ezen alapuló bechmarking.

Pontosan hogyan is alakult 2000-ben az Ön osztályán, praxisában végzett legfontosabb 5 vizsgálat, terápia vagy műtéti beavatkozás szenzitivitása, specificitása, eredménye (kimenete, outcome), halálozása, túlélése vagy infekciójának aránya? Milyen volt az eredmény az elmúlt 5 évhez viszonyítva, hogyan viszonyul a környező hasonló profilú szolgáltató, az országban a legjobb szolgáltató, illetve a szakirodalomban közölt mérvadó források eredményeihez? Ha az eredmény hasonló (vagy különböző), tudják-e, hogy ebben mennyi szerepe volt a profil, a felszereltség, illetve a betegpopuláció hasonlóságainak vagy különbözőségeinek? A másik alapvető tényező, hogy a jó minőség elérése és fenntartása csapatmunka, osztályos, kórházi ellátási terület, országos és ma már nemzetközi méretekben. Az igazán jól használható vezetési és minőségfejlesztési modellek ezen csapatmunka fejlesztését segítik. A siker azonban más tényezőkön is múlik. Donabedian (3) egyszer a sikeres minőségfejlesztés legfontosabb feltételeként a minőség iránti elkötelezettséget jelölte meg: „Amennyiben valóban elkötelezettek vagyunk a minőség fejlesztésében, szinte minden minőségfejlesztési mechanizmus működni fog. Ha nem, akkor a legelegánsabban felépített módszer is csődöt fog mondani." Azaz a jó minőséget (a minimálisan elfogadható szintjét esetleg igen), a kiválóságot, a görögök által leírt „arete"-t nem lehet kötelezővé tenni – az a szakma része, az „belülről" jön.

Szakmai irányelvek és indikátorok

Az elmúlt évtizedben a klinikai irányelvek egyre nagyobb mértékben részeivé váltak a klinikai gyakorlatnak. A klinikai irányelvek hatást gyakorolnak a betegágy melletti orvosi döntésekre, a műtétek megtervezésére, lefolyására, valamint az egészségüggyel kapcsolatos kormányzati és finanszírozási döntésekre (17). Az Európai Egyeztetett Irányelv Program megfogalmazása szerint az irányelvek használatának célja „a tudomány és a praxis közötti szakadék áthidalása: a klinikai praxisra vonatkozó irányelvek se-

gítségével hogyan változtatható meg a szolgáltató viselkedése" (16). Az Egyesült Államokban működő Institute of Medicine definíciója szerint a klinikai irányelvek „szisztematikusan felépített állítások rendszerei, amelyek a gyakorló szakembereknek és a betegeknek az egészségügyi ellátással kapcsolatos megfelelő döntéseit segítik elő az orvostudomány adott területén" (6).

A szakmai irányelvek iránti érdeklődés okai

Az orvostudomány kezdete óta a jó orvosi praxisként elismert tudást tankönyvek és protokollok tartalmazták. A hetvenes években ismerték fel, hogy a „jó praxis" eléréséhez a tradicionális tankönyvek nem elegendőek. Az orvosi tények/bizonyítékok olyan hatalmas tömegben és olyan formában állnak rendelkezésre, hogy ezek szintéziséhez és a szakemberek közötti diffúziójához megfelelő módszer szükséges. A tudományos tények igen lassan kerülnek be az orvosi gyakorlatba. Ennek a problémának a megoldása céljából hoznak létre egyre nagyobb számban szakmai irányelveket és tesznek jelentős erőfeszítéseket a tudományos tényeken alapuló egészségügy minél nagyobb fokú elterjesztésére. A hetvenes évek óta az irányelvek képzésének három fázisát különböztethetjük meg.

Az irányelvek képzésének *első fázisa* volt a metodikai alapelvek tisztázása és konszenzuskonferenciák szervezése. Ezeken a konferenciákon szakemberek megfelelő kérdésekre adott válaszok formájában ismertették az adott területre vonatkozó tudományos tényeket/bizonyítékokat, és tapasztalt bírálók készítették el a konszenzus végleges formáját a tények/bizonyítékok súlyozása alapján. Az irányelvek készítésének *második fázisa* a nyolcvanas évek elejére tehető, azzal egy időben, amikor a szisztematikus áttekintések széles körben váltak ismerté. A standardizált metodika eredményeképpen ebben az időben az irányelvek egyre nagyobb mértékben tudományos tényeken/bizonyítékokon alapultak. Napjainkban az irányelvek készítésének *harmadik fázisa* látszik kibontakozni. Felismerésre került ugyanis az, hogy mind a tudományos tényeknek, mind az irányelveknek a társadalom és a betegek általi elfogadása szükséges ahhoz, hogy az irányelvek használatával eredmény legyen elérhető. Jelenleg az irányelvek létrehozására irányuló programok nagymértékben támaszkodnak a tudományos tényekre/bizonyítékokra, és egyre nagyobb figyelmet fordítanak arra, hogy a célpopulációt bevonják az irányelv készítésének folyamatába. Figyelembe veszik a betegek értékrendjét, véleményét és a várható költségeket az irányelvek létrehozása során. Ez az új megközelítés magában foglalja a költséghatékonyság szemléletét és gyakorlatát, gondot fordít az implementációra és támaszkodik az implementációs kutatások eredményire is.

Az irányelvek vonatkozhatnak a szűrővizsgálatokra, különböző gyógykezelésekre és műtétes beavatkozásokra, a kórházi kezelés hosszára és az orvostudomány más területeire. A klinikai irányelvek létrehozásának igénye és az egyre növekvő érdeklődés oka: a) az egészségügyi ellátás egyre emelkedő költségei, b) az egészségügyi ellátás iránti egyre nagyobb igény, c) egyre drágább egészségügyi technológiák megjelenése, d) az idősödő lakosság, e) a jelentős variabilitás az egyes földrajzi területek és kórházak között, amely felveti a szolgáltatások alul- vagy túlhasználatának kérdését. Az orvosok, egészségügyi döntéshozók, valamint a finanszírozók az irányelveket olyan eszköznek tekintik, amely hozzájárul a konzisztensebb, hatékonyabb egészségügy kialakításához, amelynek segítségével csökkenthető a szakadék aközött, amit az orvosok a napi gyakorlatban végeznek (hatékonyság) és aközött, amit a tudományos tények/bizonyítékok mutatnak (hatásosság).

Indikátorok

Indikátor: a szervezet tevékenységének, funkcióinak, folyamatainak és outcome-jának mérésére szolgáló eszköz. (JCAHO, 1996) Az indikátorok képzésével és használatával kapcsolatos kérdések felé az elmúlt tíz évben jelentős figyelem irányult az egészségügyi szolgáltatók és a finanszírozók részéről egyaránt (Maryland Hospital Association: www.qiproject.com; Institute of Healthcare Improvement: http://www.ihi.org). Az indikátorok használata részévé vált az akkreditációnak is, az akkreditációs kézikönyvek külön fejezetben sorolják fel a használatra javasolt indikátorokat (http/:www.jcaho.org).

Az indikátorok képzése és használata során számos potenciális problémával kell szembenéznünk, amelyek elkerülése érdekében célszerű az alábbiakat figyelembe venni:

- Az indikátorok képzése vagy használata előtt célszerű a szervezet kulcsfolyamatainak definiálása, hiszen az indikátorok legnagyobb része segítségével a szervezet folyamatait, illetve kisebb részben ezek kimeneteit (outcome) vizsgáljuk. Egy szervezeten belül igen nagy számú folyamat és kimenet található, sem időnk, sem anyagi forrásaink nincsenek ahhoz, hogy valamennyit vizsgáljuk. A rosszul megválasztott indikátor a menedzsment és a szakemberek figyelmét elvonhatja a valóban lényeges kérdésektől, az ilyen indikátornak való megfelelés ronthatja a minőséget.
- Fontos annak a pontos leírása, hogy ki (kik) azok, akik az adott folyamatra meghatározó befolyással vannak, azaz kik az adott (kulcs)folyamatok gazdái.
- Megfelelő, valid indikátorok képzéséhez jelentős mintaelemszám szükséges, ahol ez nem adott, az indikátor megtévesztő. A megfelelő adatok gyűjtése időigényes, költséges és sok esetben nincs meg az ehhez szükséges tudás és érdekeltség. Általában elmondható, hogy az outcome-indikátorok sokkal nagyobb mintaelemszámot igényelnek, és képzésük (validálásuk) hosszabb ideig eltart. Abban az esetben, ha jó összefüggés van a folyamat és az outcome között, jobb a folyamatot figyelni.

– Az indikátorok segítségével más kollegák tevékenységét vizsgálják, és mivel sok esetben ennek a vizsgálatnak a célja az, hogy hibát találjanak – hadd mutassuk meg nektek, milyen rosszul is csináljátok valójában –, a szolgáltatott adatok sokszor nem tükrözik a realitást.
– Ne vizsgáljunk egy területet csak azért mert „van adatunk", vagy azért mert „könnyű", ilyen esetben az indikátorok értelmetlenek és használatuk nem jár eredménnyel.
– A beteg állapotától függően ugyanaz a folyamat jelentősen különböző outcome-hoz vezethet, a betegség súlyossága, a rizikó figyelembevétele alapvető.
– Nem célszerű az indikátorokat gyakran változtatni, akkor sem, ha minőségfejlesztési célunkat elértük. Igen gyakran a pozitív változások az adatgyűjtés változása, a kezdetben tapasztalható fokozott figyelem és más tényezők miatt részben látszólagosak, és ez az eredmény hosszabb távon nem tartható fenn.

Minőségfejlesztési/vezetési rendszerek/modellek

Egy jó minőségű egészségügyi ellátást szolgáltató rendszer létrehozása időigényes, évtizedes elkötelezettséget jelent, ezért az első, stratégiai döntések alapvető fontosságúak. Azt a módszert érdemes választani, amelyik rövid és hosszabb távon egyaránt hozzásegíti az egészségügyi intézményeket a jogszabályok alapján kötelező és az elvárt minőségi szint eléréséhez. Azt, amelyik elősegíti a vezetés és a munkatársak által kitűzött célok megvalósítását (küldetés és jövőkép), és természetesen megfelel a betegek szükségleteinek az adott ellátási területen. Az elmúlt évtized elején sok vita volt arról, hogy melyik modell választandó. Ezek a viták napjainkra okafogyottá váltak, hiszen a három modell konvergenciája olyan fokú, hogy a modellek által nevesített területek 90%-a valamilyen módon mind a három modellben megjelenik. A modellben való gondolkodás veszélyeire többen is felhívták a figyelmet, hiszen fő célunk a minőség fejlesztése, nem pedig modellek, illetve a minőségügyi rendszerek kiépítése, amelyek céljaink elérésének eszközei. Az *1. ábra* a különböző minőségügyi rendszerek egymáshoz való viszonyát mutatja.



1. ábra: Az ISO 9000, az EFQM Modell, a vizitáció és az akkreditáció egymáshoz való viszonya

Tekintsük át vázlatosan az ISO 9000, EFQM kiválóság modell és standard alapú akkreditáció legfőbb jellemzőit és várható továbbfejlődésüket (8, 10, 14).

Az ISO 9000 szabványsorozat

Az ISO 9000 standardokat (ISO 9000 series of Quality Management Standards) először 1987-ben adta ki a Nemzetközi Szabványosítási Szervezet (International Organisation for Standardisation, ISO), amelyet az 1992-ben, 1994-ben és 2000-ben végrehajtott revízió követett. Az ISO Technical Committee 176 (ISO TC 176), amely az ISO 9000 szabványcsalád fejlesztéséért és folyamatos revíziójáért felelős, publikálta az ISO 9000:2000 szabványt, amely az eddigiekhez képest két jelentős változást is tartalmaz:
– a 9001, a 9002 és a 9003 szabvány összevonása, amely ISO 9001 szabvány néven kerül alkalmazásra,
– a szabvány alkalmazhatósága jelentősen megnő a szolgáltatások területén, és ez jelentős elmozdulást jelent a struktúra alapú minőségirányítástól a folyamat alapú felé. Ez a változás pozitív irányú elmozdulást jelent mindazoknak, akik az eddigi standardokat túlságosan is ipari, termelési orientáltságúnak ítélték.

Az ISO 2001-ben adta ki Quality Management Systems – Guidelines for process improvements in health service organisations – Based on ISO:9004:2000 című anyagát, amely speciális egészségügyi alkalmazást elősegítő iránymutatásokat is tartalmaz. Felhívja a figyelmet az infekciókontroll jelentőségére, definiálja az orvosi hibákat, és más fontos területeket is érint, amely egyben azt is jelenti, hogy ezekre a területekre a jövőben az ISO-t használó egészségügyi intézményeknek célszerű kitérniük (www.iso.ch). Hazánkban 70–80 kórház rendelkezik jelenleg ISO tanúsítással, illetve szerzi meg azt várhatóan a 2002. év folyamán. A tanúsítások legnagyobb része az ISO 9000:1994 verziója alapján történt, ezen kórházak számára az ISO 9000:2000 lehetőséget nyújt rendszerük újragondolására és jelentős fejlesztésére. Hazánkban az ISO 9000 szabvány egységes egészségügyi adaptációja nem készült el, nem zárható ki hogy a kórházi alkalmazások közötti eltérések jelentősek.

EFQM Kiválóság Modell (EFQM Excellence Model)

Az EFQM Kiválóság Modell (EFQM Excellence Model) a kiválóság európai modellje, komplexitása miatt nem is tekinthető csupán minőségügyi rendszernek, ez egy összetett vezetési modell. Valamennyi európai országban megtalálható az EFQM Modellen alapuló, vagy azzal ekvivalens „nemzeti minőség díj" modell, és a legtöbb fejlett európai országban működik az egészségügy speciális igényeire is tekintettel levő „egészségügyi minőség díj" (11, 12, www.efqm.org), amely remélhetőleg hazánkban is hamarosan létrejön (EFQM – European Foundation for Quality Management).

Az EFQM modellt Európában 1991-ben az ipar minőségfejlesztési szempontjait szem előtt tartva hozták létre, majd néhány év múlva létrejött az

EFQM modell a közszolgálati és önkéntes szektor" (EFQM Excellence Model – Public and Voluntary Sector) számára (hírközlés, oktatás és más szolgáltatások). Jelenleg az EFQM Health Sector Working Group a modell egészségügyi változatán dolgozik, amely várhatóan 2003 elején kerül publikálásra (www.efqm.org). Az Európai Unió országainak egy részében (például Németországban) az egészségügyi intézményeknek kötelező részt venniük total quality management (TQM) programokban (11). Az Európai Unió egy döntésének értelmében 2006-tól a közszolgálati intézmények (egészségügy, oktatás, stb.) számára javasolt a minőségügyi rendszerük EFQM Kiválóság Modell alapján történő kiépítése. Hazánkban egyre több kórházban használják a TQM/EFQM modellt, illetve annak elemeit a minőség fejlesztése során. Európában az EFQM Kiválóság Modellt használó kórházak számáról nincs pontos kimutatás, számukat 4000–5000-re becsülik. Az EFQM/TQM alapján történő fejlesztés akkor lehet sikeres, ha a vezetés és a munkatársak határozottan elkötelezték magukat a minőség fejlesztése mellett. A fejlesztés jelentős időbeli elkötelezettséget is feltételez, a tapasztalatok szerint 6–10 év eltelik, mire az EFQM/TQM segítségével jelentősnek mondható eredmények érhetők el.

Kórházi standardokon alapuló akkreditáció

A standardok alapján történő minőségfejlesztés története az Egyesült Államok (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisations, JCAHO) kvázi kormányzati szervként működő akkreditációs szervezetének és a független kanadai akkreditációs központ (Canadian Council on Health Services Accreditation, CCHSA) létrehozásával kezdődött 1951-ben. Ezt a két országot azután még számosan követték például Ausztrália, az Egyesült Királyság, Finnország, Spanyolország, Új-Zéland, Dél-Amerika gyakorlatilag valamennyi országa, Japán, Dél-Afrika, illetve az elmúlt években Lengyelországban történt jelentős előrehaladás ezen a téren (10). A standardok szakmai alapokon nyugvó kijelentések/kinyilatkozások amelyek a szervezet tervezett, elképzelt, elérni kívánt állapotát írják le, „state of the art". Megmutatják azt, hogy hogyan képzelik el a szakemberek az egészségügyi intézmény működését.

Az akkreditációs rendszerek összehasonlítása során jelentős azonosságok és különbözőségek tapasztalhatók a működés és a célok területén. Minden akkreditációs rendszerre jellemző hogy:

– egy államilag elismert szervezet: a) standardokat hoz létre, b) a standardokat közzéteszi, c) helyszíni felmérést végez az egészségügyi intézményekben és d) a döntését közzéteszi,

– a szakemberek kollegiális konszenzussal hozzák létre a standardokat és értékelik a helyszíni felmérés eredményét,

– a hangsúly a minőség folyamatos fejlesztésén, nem pedig az ellenőrzésen van.

Jelentős különbségek is észlelhetőek az akkreditációs rendszerek között, a legfontosabbak:

– az akkreditáció lehet önkéntes vagy kötelező,

– a standardok lehetnek minimum-versus optimális standardok,

– az akkredició lehet kormányzat vagy nem kormányzat által finanszírozott,

– független vagy valamely állami szervezet fennhatósága alatt álló,

– különbözik a helyszíni felmérés gyakorisága és

– a konzultáció szerepe,

– az eredmények publikálásának részletessége is jelentősen eltérő az egyes akkreditációs rendszerek között.

Hazánkban akkreditált kórház nem található. Az egyesült államokbeli Joint Commission International nemzetközi standardjain alapuló akkreditáció lehetőségeinek vizsgálata jelenleg folyamatban van.

Egy 20 országra kiterjedő felmérés alapján az akkreditáció európai helyzete 2002 áprilisában a következőképpen jellemezhető. Jelenleg aktív akkreditációs program található 10 országban (ebből 3 program az Egyesült Királyságban található) és nyolc akkreditációs program van jelenleg fejlesztés alatt *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Akkreditációs programok Európában 2002-ben

Az akkreditációs programok jelenlegi helyzete	Ország	Szám
Aktív akkreditációs program	Bulgária, Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Írország, Lengyelország, Németország, Olaszország, Spanyolország, Svájc	10
Akkreditációs program fejlesztés alatt	Bosznia, Cseh Köztáraság, Dánia, Finnország, Lettország, Litvánia, Portugália, Szlovákia	8
Nincs nemzeti akkreditációs program	Ausztria, Belgium, Ciprus, Észtország, Magyarország, Luxemburg, Málta, Örményország, Svédország, Törökország, Jugoszlávia	11

2. táblázat: Az akkreditációs programok viszonya a kormányzathoz az egyes országokban

Kormányzathoz való viszony	Akkreditációs programok, országok
A program menedzsmentje az Egészségügyi Minisztériumon belül található	Bosznia, Olaszország, Málta, Portugália, Szlovákia
Más kormányzati szerv végzi az akkreditációt	Egyesül Királyság CSBS[1] program, Franciaország, Írország
Független szervezet, kormányzati reprezentációval végzi az akkreditációt	Bulgária, Cseh Köztársaság, Magyarország, Lettország, Hollandia, Spanyolország
Teljesen független szervezet végzi az akkreditációt	Dánia, Finnország, Egyesült Királyság HAP[2] és HQS[3] programok, Svájc

[1]Clinical Standards Board
[2]Hospital Accreditation Programme
[3]Health Quality Service
Az *1.* és *2. táblázat* dr. Charles Shaw (CASPE Research, Egyesült Királyság) által 2002. április 24-én Krakkóban az Európai Akkreditációs Szimpóziumon elhangzott előadása alapján készült, közlése dr. Shaw engedélye alapján történt.

Az akkreditációs program viszonyát a kormányzathoz az egyes országokban a *2. táblázatban* tüntettük fel.

ISO, EFQM, akkreditáció – melyik a jobb, melyiket használjuk?

Látható, hogy az akkreditációs programok egymástól is jelentősen különböznek Európában. A legtöbb olyan egészségügyi intézmény, amely akkreditációs programban vesz részt, sikeresen alkalmazza az ISO standardokat (Bulgária, Franciaország, Írország, Olaszország, Portugália, Svájc), míg más országokban a kórházak az akkreditáció mellett az EFQM modell alkalmazása az elterjedt (Németország, Hollandia). Igen sok esetben az adott kórház alkalmazza az EFQM modellt, az ISO standardokat, miközben részt vesz a nemzeti akkreditációs programban (például Hollandia).

Rangsor a három rendszer között nem állítható fel. Egyrészt azért nem, mert a három rendszer konvergenciája miatt a rendszerek alapfilozófiája, struktúrája egyre közelebb kerül egymáshoz, másrészt pedig azért, mert az intézmény (például kórház) saját adottságai és céljai határozzák meg azt, hogy egyiket vagy másikat, milyen módon, milyen sorrendben, külön vagy párhuzamosan célszerű-e alkalmazni.

Még abban is nagyon hasonló a három rendszer, hogy hosszabb időszak tendenciáit nézve egyre kevesebb az előírás, a javasolt megoldás mind a három rendszerben, és egyre nagyobb teret kap a képzett vezetők és a képzett munkatársak kreatív problémamegoldó képessége, hiszen nemcsak a döntés és a munka, hanem a haszon és a felelősség is az övék.

Összegzés: Miért van szükség minőségfejlesztésre az egészségügyben?

Az egészségügy különböző szereplői eltérő okok miatt támogatják a minőségfejlesztést. Sok orvos hatékony egészségügyi ellátást kíván nyújtani betegeinek, ezért vesz részt aktívan az irányelvek létrehozásában, és elemzi folyamatosan az általa nyújtott ellátás eredményét. Ez a szakmai elkötelezettség vezette a sebészorvos *Codmant*, aki a század elején az Egyesült Államokban alkalmazta először a minőségbiztosítást, a tudományos eredmények legjobb gyakorlati alkalmazásának és az általa elért eredmények elemzésének érdekében.

A hatalmas mértékben növekvő tudományos eredmények mellett a minőségfejlesztési tevékenységek – mint például az irányelvek létrehozása – segítheti a klinikusokat az orvosi gyakorlat során jelentkező bizonytalanság csökkentésében és a hatékony betegellátás kialakításában. Fontos cél az eredményesség/gazdasági hatékonyság (efficiency) fokozása is. A gazdasági lehetőségek korlátai valamennyi egészségügyi rendszerben arra ösztönzik a szolgáltatókat, hogy nagyon kritikusan használják fel a pénzügyi és az emberi forrásokat. Ez, a menedzserek által közvetített követelmény készteti az egészségügyi intézményeket az eredményesség, gazdasági hatékonyság fokozására. A minőségbiztosítás segítheti az ellátórendszer folyamatainak explicitté, átláthatóvá tételét, a források felhasználásának racionalizációját, ily módon válik az eredményesség növelésének igen jól használható eszközévé.

IRODALOM: 1. *Baker, R.:* Avedis Donabedian: an interview. Qual. Health Care, 1993, *2*, 40-46. – 2. *Briggs, A. H., Gray, A. M.:* Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. Health Economics Research Centre, Institute of Health Sciences, University of Oxford, UK, 1997, 73. old. – 3. *Donabedian, A.:* Bulletin. The International Society for Quality in Health Care, 1999, *4*, 3. – 4. *Donabedian, A.:* Előszó: A minőségbiztosítás szerepe a jobb minőségű egészségügyi ellátás megteremtésében. In Minőségfejlesztés az egészségügyben. Szerk: Gulácsi L. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000, 35-43. old. – 5. Economic Evaluation of Zanamivir for the Treatment of Influenza. Technolgy Report, Issue 13, January 2001, Canadian Coordinating Office For Heath Technology Assessment, 1-63. old. – 6. *Field, M. J., Lohr, K. N.:* Clinical practice guidelines: directions for a new program. National Academy Press, Washington DC, 1990, 24-59. old. – 7. *Gulácsi L.:* Klinikai kiválóság; technológiaelemzés az egészségügyben. Springer Orvosi Kiadó, Budapest, 1999, 166-216. old. – 8. *Gulácsi L. (szerk.):* Minőségfejlesztés az egészségügyben. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000. – 9. *Gulácsi, L.:* This is HunHTA, the Unit of Health Economics and Health Technology Assessment. INAHTA Newsletter, 2001, *9*, 5. – 10. *Heidemann, E.:* Moving to global standards for accreditation process: the ExPeRT project in a larger context. Int. J. Qual. Health Care, 2001, *12*, 227-231. – 11. *Klazinga, N.:* Re-engineering trusts: the adoption and adaptation of four models for external quality assurance of health care services in western European health care systems Int. J. Qual. Health Care, 2001, *12*, 191-203. – 12. *Möller, J.:* The EFQM Excllence Model, German experiences with the EFQM approach in health care. Int. J. Qual. Health Care, 2001, *13*, 45-49. – 13. *Nabitz, U., Klazinga, N., Walburg, J.:* The EFQM Excellence Model: European and Dutch experiences with the EFQM approach in health care, Int J Qual Health Care 2001, *12*, 191-203. – 14. *Négrádi Tóth E.:* Botrány Prágában, elutasítás Budapesten; Óvatos magyar dohánygyárak. Világgazdaság, 2001, július 1., 5. – 15. *Shaw, C. D.:* External qualty mechanisms for health care: summary of the ExPeRT project on visitatie, accreditation, EFQM and ISO assessment in European Union countries. Int. J. Qual. Health Care, 2001, 12, 169-177. – 16. *Thorsen, T., Makela, M.:* Changing professional practice. Theory and practice in clinical guidelines implementation. Danish Institute for Health Research and Development, DSI-rapport, 1999, 99-105. old. – 17. *Woolf, S. H., Grol, R., Hutchinson, A. és mtsai:* Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Brit. Med. J., 1999, *318*, 527-534.

(Gulácsi László dr., *Budapest*, Fővám tér 8. 1089)

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

Luis Pasteur

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

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

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

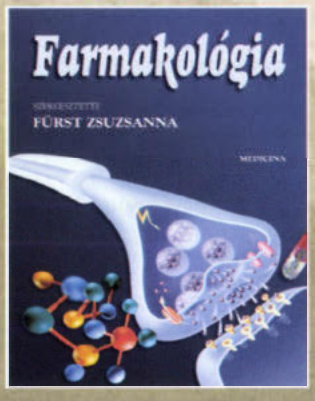
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

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

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

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

Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben

Jakó János dr., Szerafin László dr., Nagy Péter dr. és Babicz Tamás dr.

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósa András Kórháza,
II. Belgyógyászati Osztály-Hematológia, Nyíregyháza (osztályvezető főorvos: Szerafin László dr.)

A szerzők 1983. január 1. és 2000. december 31. között 21 esetben tapasztalták malignus hematológiai betegségek szülőben és gyermekében, két esetben nagyszülőben és unokájában történő megjelenését, öt esetben pedig nagybácsi, nagynéni – unokaöcs, unokahúg betegségének társulását. A második (vagy harmadik) generációban jelentkező betegség a 28-ból 25 esetben fiatalabb korban manifesztálódott, mint az első generációban (antepozíció) és a 28-ból 13 esetben e betegségek malignitása kifejezettebb volt (fokozott malignitás), mint az első generációban megjelenő betegségé, 15-ben pedig hasonló ahhoz, vagy azonos azzal. A szerzők epidemiológiai megfigyeléseik megjelölésére pontosabbnak és így helyesebbnek tartják az anticipáció (súlyosabb megjelenései forma és/vagy koraibb kezdet) helyett a kettős akceleráció (koraibb kezdet, azaz antepozíció és fokozott malignitás) kifejezést. A kettős akcelerációt egyenes ági és oldalági leszármazottakban megjelenő, nemcsak azonos, hanem különböző hematológiai malignitások társulása esetén egyaránt ki tudták mutatni.

Kulcsszavak: familiáris leukaemia, familiáris lymphoma, familiáris hematológiai malignitások, anticipáció, akceleráció, antepozíció

Anticipation in familial malignant haematologic diseases (epidemiologic observations). Between January 1 1983 and December 31 2000, 21 cases of association of haematologic malignancies between parents and their children, two cases of that in grandparents and their grandchildren, and five cases of appearances of haematologic malignancies in uncle or aunt and their nephew or niece were experienced by authors. The diseases manifested in the second (or in the third) generation in 25/28 cases appeared earlier than those in the first generation, and in 13/28 cases had a greater malignity. In the remaining 15 cases the malignity was identical in both generation. Instead of anticipation (greater severity and/or earlier onset) the term dual acceleration (earlier onset and greater malignity) is more exact and thus more proper determine epidemiologic observations of authors. Dual acceleration was proved by authors not only in identical but in different haematologic malignancies manifested both in first-degree and second-degree relatives.

Key words: familial leukaemia, familial lymphoma, familial haematologic malignancies, anticipation, acceleration, anteposition

Az *anticipáció* fogalma az egymást követő generációkban megjelenő ugyanazon betegség egyre súlyosabb megjelenési formáját és/vagy egyre fiatalabb korban történő manifesztációját jelenti (6, 15). Legelőször az örökletes neurológiai betegségek körében, nevezetesen myotoniás dystrophiában ismerték fel. Később számos más – többségükben ugyancsak öröklődő – betegségben, illetve szolid tumorokban is felismerték és ismertették (13). Malignus hematológiai kórképek familiáris megjelenése (azaz legalább két megbetegedés egyazon családon belüli jelentkezése) esetén elsőként *Horwitz és mtsai* (14, 15) hívták fel a figyelmet familiáris AML-esetekre vonatkozóan az anticipációra, amit azóta mások is megerősítettek, illetve familiáris CLL-ben, MM-ben, MH-ban és NHL-ben is leírtak (6, 7, 10, 15, 19, 26, 35–38).

A különböző szerzők az anticipáció kritériumait azonban nem minden esetben azonos módon értelmezik. A már említett – kétségtelenül leggyakoribb – súlyosabb forma *és/vagy* fiatalabb korban történő, azaz koraibb jelentkezés mellett találkozunk a súlyosabb forma *és* koraibb jelentkezés értelmezéssel ugyanúgy, mint a csak súlyosabb forma *vagy* a csak koraibb jelentkezés anticipációként történő említésével is (6, 7, 15, 16, 19, 26, 36–38). Magunk (18) a nem mindenki által azonos értelemben használt anticipáció kifejezés helyett hematológiai betegségek esetében helyesebbnek tartjuk és szívesebben használjuk a lényeget pontosabban kifejező, mindkét kritérium együttes jelenlétét megkövetelő *kettős akceleráció* elnevezést, ami részben *antepozíciót* (a második vagy harmadik generációban jelentkező betegség fiatalabb korban manifesztálódik, mint az első generációt képviselők betegsége), részben pedig *fokozott malignitást* jelent (lényegében azt, hogy ezeknek a betegségeknek a malignitási foka általában magasabb az első generációban észlelténél, vagy legalábbis azonos azzal). Csupán az egyik kritérium (antepo-

Rövidítések: ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CB-CC = centroblastos-centrocytás; CGL = krónikus granulocytás leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; ET = esszenciális thrombocythaemia; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin lymphoma

zíció vagy fokozott malignitás) teljesülése esetén annak név szerinti említése segíthet a mondanivaló pontos és félreérthetetlen közlésében.

Későbbi megállapításaink értékének reális felbecsülése érdekében már a bevezetőben érdemes hangsúlyoznunk, hogy *Horwitz és mtsai* (15) kivételével eddig *csak azonos* malignus hematológiai betegségek familiáris megjelenése esetén figyeltek meg és írtak le anticipációt, ami valójában *csupán antepozíciót* jelent, miután a második vagy harmadik generációban megjelenő betegség súlyosabb voltát, azaz a fokozott malignitást a szerzők nem bizonyították. Meggyőző kivétel csupán *Kaloterakis és mtsa* (19) rövid esetismertetése, amiben MM-ben szenvedő 57 éves anya 34 éves leányának plazmasejtes leukaemiájáról számolnak be. Ez utóbbi fokozott malignitása egyértelmű, így tehát az anticipáció nem csupán antepozíciót jelent esetükben, hanem valóban kettős akcelerációt.

Kétségtelen, hogy a fokozott malignitás meggyőző bizonyítása nem mindig egyszerű, különösen nehéz igazolása azonos hematológiai kórképek esetén (7). Az ismert stádiumbeosztások következetes alkalmazása, a prognosztikai tényezők elemzése, a terápiára adott válasznak, a progresszió ütemének figyelembevétele, jellemző citogenetikai és molekuláris biológiai eltérések kimutatása és összevetése segíthet ilyenkor a döntésben. Érthetően fokozza a nehézséget, ha az első generációt képviselő beteg már nem él, emiatt betegségére vonatkozóan csupán anamnesztikus adatokra és/vagy régebbi klinikai dokumentációra támaszkodhatunk.

Familiáris leukaemia/lymphoma eseteink elemzése során már 1992-ben felfigyeltünk arra, hogy az általunk észlelt szülő-gyermek betegségtársulások esetében a gyermek betegsége a szülőéhez viszonyítva kivétel nélkül azonos vagy fokozott malignitású volt, 1998-ban megjelent hasonló témájú újabb közleményünkben pedig már az antepozíció tényére is rámutattunk (ami 1992-es munkánk idején elkerülte a figyelmünket, jóllehet betegeink adatai már akkor mellette szóltak!) (17, 18).

Jelenlegi munkánk célja a kettős akceleráció (anticipáció) leíró epidemiológiai bizonyítása familiáris leukaemia/lymphoma eseteink adatainak elemzése segítségével, közöttük olyan esetekével is, amelyekben az egymást követő generációkban különböző malignus hematológiai kórképek társulását tapasztaltuk.

Betegek

1983. január 1. és 2000. december 31. között 36 esetben tapasztaltuk malignus hematológiai kórképek familiáris megjelenését, amelyek között 34 kettős társulás mellett két hármas társulás is előfordult. Ez utóbbiakat az adatok elemzése során – természetesen, de szükségszerűen is – három-három viszonylatban vesszük figyelembe, így kiindulásként összességében 40 társulást tárgyalunk.

Az *1. táblázatban* a társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlását ismertetjük.

1. táblázat: A társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlása

Rokonsági kapcsolat	Előfordulás (esetszám)
Szülő-gyermek	21*
Testvér	8
Nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg	5
Nagyszülő-unoka	2
Unokatestvér	2
Férj-feleség	2
Összesen	40

* 19 szülő egy-egy és egy szülő két gyermeke

2. táblázat: A szülő-gyermek betegségtársulások fontosabb adatai

Beteg	Életkor (év) a betegség felismerésekor	Rokonsági kapcsolat	Hematológiai betegség	Felismerés éve
MB	30	anya	MH (NS)	1981
MN	10	fia	NHL (Burkitt)	1982
PJ	66	apa	NHL (CB-CC)	1988
PZs	6	lánya	ALL	1963
ÉB	75	anya	CLL	1989
ÉB	35	fia	AML	1973
FM	62	apa	CLL	1964
FL	62	fia	NHL (CB-CC)	1990
DJ	68	apa	CLL	1950
DJ	73	fia	CLL	1987
UB	48	apa	CLL	1953
LD	45	lánya	CLL	1990
SJ	77	anya	NHL (LP-s)	1989
SzJ	51	lánya	AML	1991
SzJ	75	apa	CLL	1983
SzJ	48	fia	MH (MC)	1994
SzA	36	anya	MF	1990
KT	18	lánya	MH (NS)	1996
OGy	61	apa	MH (MC)	1993
OE	9	lánya	ALL	1969
BS	78	apa	CLL	1983
MGy	64	lánya	CLL	1997
FL	75	apa	MM	1980
FS	54	fia	AML	1996
TK	84	anya	NHL (CB-CC)	1996
TK	58	fia	MM	1995
TL	84	anya	NHL (CC)	1996
TL	59	fia	NHL (CB-CC)	1991
SzI	69	anya	NHL (CB-CC)	1992
SzI	49	fia	NHL (CB-CC)	1994
SzP	53	apa	NHL (reticulosarcoma)	1962
SzM	57	fia	NHL (CB-CC)	1991
ID	67	apa	CGL	1988
IB	40	fia	NHL (LP-s)	1991
JI	76	apa	NHL (pIC)	2000
JI	38	fia	MM	1986
RP	43	apa	ET	1998
LK	19	lánya	AML	1993
SG	79	anya	CLL	1999
KJ	49	lánya	NHL (CB-CC)	1996
SG	54	fia	CLL	1999

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CB-CC = centroblastos-centrocytás; CC = centrocytás; CGL = krónikus granulocytás leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; ET = esszenciális thrombocythaemia; LP-s = lymphoplasmocytás; MC = kevert sejtes; MF = myelofibrosis; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin lymphoma; NS = nodularis sclerosis; pIC = polymorph immunocytoma

3. táblázat: A nagyszülő-unoka betegségtársulások fontosabb adatai

Beteg	Életkor (év) a betegség felismerésekor	Rokonsági kapcsolat	Hematológiai betegség	Felismerés éve
MM	58	nagymama	NHL (LC)	1990
KE	15	leányunoka	ALL	1995
GL	62	nagyapa	AML	1986
GA	21	fiúunoka	ALL	2000

NHL (LC) = non-Hodgkin lymphoma (lymphocytás); ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia

4. táblázat: A nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg betegségtársulások fontosabb adatai

Beteg	Életkor (év) a betegség felismerésekor	Rokonsági kapcsolat	Hematológiai betegség	Felismerés éve
BJ	59	apai nagybácsi	HCL	1983
JE	21	unokahúg	ALL	1984
SJ	77	anyai nagynéni	NHL (LP-s)	1989
PGy	50	unokahúg	AML	1985
HGy	32	anyai nagybácsi	AML	1994
OJ	9	unokaöcs	NHL (LB)	1980
FGy	55	apai nagynéni	NHL (CB-CC)	1983
VGy	49	unokahúg	NHL (CB-CC)	1995
VS	62	anyai nagybácsi	MM	1990
LL	21	unokaöcs	AML	1999

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; HCL = hajas sejtes leukaemia; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin lymphoma; CB-CC = centroblastos-centrocytás; LP-s = lymphoplasmocytás; LB = lymphoblastos

A *2. táblázat* a szülő-gyermek, a *3. táblázat* a nagyszülő-unoka, a *4. táblázat* a nagybácsi, nagynéni-unokaöcs, unokahúg betegségtársulások fontosabb adatait tartalmazza.

Eredmények

Rokonsági kapcsolat szerint elemezve a társulásokat, a leggyakrabban a szülő-gyermek (első-második generáció) betegségtársulással találkoztunk, összesen 21 esetben (19 szülő egy-egy és egy szülő két gyermekének betegsége), míg az első-harmadik generáció betegségét képviselő nagyszülő-unoka betegségtársulás eddig csupán két esetben fordult elő. Nagybácsi, nagynéni-unokaöcs, unokahúg betegségének társulását öt ízben észleltük. Már most fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy ez utóbbi esetekben a második generáció megbetegedése – szemben az eddigiekkel – nem egyenes ági, hanem oldalági leszármazottat érint. (Az *1. táblázatban* szereplő egyéb familiáris megjelenési formáknak jelenlegi munkánk szempontjából nincs jelentőségük.)

1. *Szülő-gyermek* betegségtársulások esetében a második generációban (gyermekben) jelentkező betegség a 21-ből 18 esetben 3–60 (átlagosan 27,6) évvel fiatalabb korban manifesztálódott, mint a szülők betegsége, egy esetben pedig *(FM, FL)* azonos életkorban. A gyermek *(DJ, DJ* esetében öt, *SzP, SzM* esetében négy évvel) idősebb korban jelentkező megbetegedésével két esetben találkoztunk csupán.

A második generációban megjelenő betegség malignitási foka a 21-ből 9 esetben nyilvánvalóan magasabb volt az első generációban észlelténél, 12-ben pedig lényegében hasonló ahhoz, vagy azonos azzal.

Mindkét megállapítás független attól, hogy a szülő vagy a gyermek betegsége jelentkezett-e az évek során előbb. [Az észlelt „szélső értékek": a szülő betegsége 37 évvel előzte meg a gyermek betegségének jelentkezését *(DJ, DJ* és *UB, LD),* illetve a gyermek betegsége 25 évvel a szülőét *(PJ, PZs).*]

2. *Nagyszülő-unoka* betegségtársulásokban a harmadik generációban (unokában) jelentkező betegség 43, illetve 41 évvel fiatalabb korban manifesztálódott, mint a nagyszülőé, malignitási foka az első esetben *(MM, KE)* magasabb volt a nagyszülőénél, a másodikban *(GL, GA)* azonos azzal.

3. A *nagybácsi, nagynéni-unokaöcs, unokahúg* betegségtársulásokat elemezve kiderül, hogy a második generációban (unokaöcsben vagy unokahúgban) mind az öt esetben – átlagosan 27 (6–41) évvel – fiatalabb korban manifesztálódott a betegség az első generációhoz viszonyítva, s az öt közül háromban malignusabb kórképpel találkoztunk az oldalági leszármazottakban. A maradék két eset közül az egyikben *(FGy, VGy)* azonos betegség: NHL (CB-CC) megjelenését tapasztaltuk, míg a másikban a betegségek malignitási foka között lényeges különbség nem volt.

Hasonlóan a szülő-gyermek betegségtársulásokhoz, ebben a csoportban is mindkét megállapítás függetlennek bizonyult attól, hogy az első vagy a második generációban mutatkozott-e meg az évek során előbb a betegség, ugyanakkor a „szélső értékek" ebben a jóval kisebb létszámú csoportban nem olyan nagyok, mindössze 11, illetve 14 évnek adódtak.

Megbeszélés

1. Az *antepozícióra Boga és mtsai* (3) – jóllehet munkájukban az „anticipation" kifejezést használják! – MM-re vonatkozóan már korán felhívták a figyelmet familiáris myeloma esetük 1973-ban történt ismertetése és az addigi irodalmi adatok elemzése kapcsán. A hematológiai malignitások familiaritásának kérdésével foglalkozó későbbi szerzők többsége azonban annak ellenére, hogy adataikból az antepozíció egyértelműen kideríthető, vagy nem figyelt fel rá, vagy nem tulajdonított neki jelentőséget (1, 2, 5, 9, 11, 12, 20–25, 27–29, 31–33). Megjegyzendő, hogy mindezek a közlemények *azonos* malignus hematológiai kórképek családon belüli ismétlődéséről (ritkábban halmozódásáról) számolnak be, s többnyire a feltételezett közös kóreredet, illetve azonos etiopatogenezis keresése a céljuk.

A *különböző* malignus hematológiai betegségek familiáris megjelenésével foglalkozó, vagy azt is megemlítő kevés közlemény az antepozíció (anticipáció) kérdését nem érinti (4, 8, 30, 34). Kivételt csupán *Horwitz és mtsai* (15) kritikus szemléletű nagy irodal-

mi áttekintése képez, amiben a szerzők a különböző típusú hematológiai malignitások familiáris jelentkezése esetén is felvetik az anticipáció *lehetőségét*. A betegségtársulásoknak ebben a sajátos csoportjában is megmutatkozó antepozíciót hazánkban eddig nem ismertették, arra most szeretnénk a figyelmet felhívni, miután megítélésünk szerint komoly elméleti kérdéseket vet fel. Míg ugyanis az *azonos hematológiai malignitások családon belüli ismétlődése* egy adott sejtvonalat, annak is egy meghatározott érési stádiumát érintő *azonos genetikai ártalom* kialakulása és egyszersmind fiatalabb életkorban történő megnyilvánulása mellett szól, addig a csupán *csak a myeloid, illetve csak a lymphoid rendszert érintő, de különböző* (például ET, AML: *RP, LK*, illetve NHL, ALL: *PJ, PZs*; CLL, NHL: *FM, FL*), és még inkább *a két rendszert egyaránt érintő különböző kórképek* (például CLL, AML: *ÉB, ÉB;* NHL, AML: *SJ, SzJ;* CGL, NHL: *ID, IB*) társulása több sejtvonal érésének szabályozásában egyaránt részt vevő, vagy a haemopoesis őssejtszintű (pluripotens őssejt?) szabályozásában szereplő gén(ek) károsodása, valamint e károsodás(ok) generációról generációra egyre fiatalabb korban történő megnyilvánulása mellett szól (6, 15, 34). A myeloid és a lymphoid rendszert egyaránt érintő különböző kórképek familiáris megjelenése azt a lehetőséget is felveti, hogy nem a haemopoetikus, hanem az ontogenetikailag még primitívebb őssejtműködés szabályozásának genetikai károsodása áll a háttérben, jóllehet az a tény, hogy a malignus hematológiai kórképek familiáris megjelenése nem jár a szolid tumoroknak e családokban tapasztalható következetes halmozódásával, mégis azt valószínűsíti, hogy a felelős gén a haemopoesisre korlátozott (6).

Adataink az *első-második generáció* betegségét illetően az antepozíciót meggyőzően bizonyítják, a 26-ból 23 esetben sikerült – egyenes ági és oldalági leszármazottakban egyaránt – igazolnunk, s nem csupán azonos, hanem különböző malignus hematológiai betegségek társulása esetén is!

Összehasonlításként megemlíthető, hogy *Horwitz és mtsai* (15) familiáris AML-ben 21-ből két, CLL-ben kilencből egy esetben tapasztalták azt, hogy a gyermek betegsége idősebb korban manifesztálódott, mint a szülőé. *Wiernik és mtsai* (37) 2001-ben megjelent irodalmi áttekintésükben 46 familiáris CLL-es családban előforduló 60 CLL-es szülő – gyermek pár adatait ismertetik. A táblázatokból kiderül, hogy a 60-ból mindössze hat esetben jelentkezett idősebb korban a gyermek betegsége, mint a szülőé. Elgondolkoztató, hogy a hat között két CLL-es anya két-két CLL-es gyermeke szerepel. Úgy tűnik, hogy esetükben a genetikai ártalom megnyilvánulása nem a familiáris CLL-ben „megszokott" (bár mindkét szülő mindkét gyermekében azonos!) módon következett be. A szerzők nem fűznek magyarázatot ezekhez az érdekes adatokhoz.

Minden bizonnyal nem véletlen, hogy az általunk észlelt átlagos antepozíció években kifejezett mértéke jól egyezik a külföldi szerzők által eddig ismertetett adatokkal (7, 15, 35–38).

Az *első-harmadik generációban* tapasztalt igen jelentős, 43, illetve 41 éves antepozíció nagyon meggyőző, a csupán két ilyen társulás adataiból azonban messzemenő következtetések nem vonhatók le.

Különösen fontosnak tartjuk a nagybácsi, nagynéni-unokaöcs, unokahúg betegségtársulások csoportjában felismert, átlagosan 27 éves – a szülő-gyermek csoportban megfigyelttel azonos mértékű – antepozíciót, ami a genetikai károsodás(ok) kialakulására vonatkozó hajlamnak nemcsak egyenes ági, hanem *oldalági* jelenlétét és megnyilvánulását is bizonyítja. A familiaritás különböző kérdéseit taglaló szerzők az ilyen rokonsági kapcsolatban álló betegekben megjelenő malignus hematológiai kórképekből nyert adatok anticipáció szempontjából történő elemzésével *Horwitz és mtsai* (15) egy mondatos rövid megjegyzésén kívül eddig nem foglalkoztak (4, 8, 10).

Figyelmet érdemel, hogy az ebbe a csoportba tartozó öt társulás közül csupán egyben észleltünk azonos betegséget.

2. Adataink szerint a három vizsgált csoportba tartozó 28 betegségtársulás közül 13-ban lehetett a második vagy a harmadik generációban megjelenő betegség *fokozott malignitását* igazolni. A fennmaradó 15-ben a különböző generációkban megjelenő betegségek malignitását részben azonosnak, részben pedig lényegében hasonlónak ítéltük. Közülük nyolc esetben azonos, míg hétben különböző rosszindulatú hematológiai betegségek familiáris előfordulásáról volt szó. Igen lényeges megfigyelésként értékeljük, hogy *az első generációban észleltnél alacsonyabb malignitású betegséggel az utódokban egyetlen esetben sem találkoztunk!*

Mindezek alapján valamennyi általunk ismertetett társulás a kettős akceleráció második kritériumának is megfelel.

A fokozott és a hasonló (vagy azonos) malignitás megoszlási arányát illetően – megfelelő irodalmi adatok hiányában (mint azt már a bevezetőben is említettük) – összehasonlítási alappal nem rendelkezünk.

Eredményeinket összegezve megállapítható, hogy a kettős akceleráció (anticipáció) nem csupán azonos, hanem különböző, lényegében bármelyik malignus hematológiai betegség első-második vagy első-harmadik egyenes ági generációban történő megjelenését hazánkban eddig nem ismertették, s ilyen egyértelmű adatok a külföldi irodalomból sem ismertek. Az oldalági leszármazottak esetében általunk most kimutatott kettős akceleráció (anticipáció) is új megfigyelés hazai és nemzetközi viszonylatban egyaránt.

A kettős akceleráció (anticipáció) teljes körű *elméleti magyarázata* még várat magára. Az elsősorban familiáris CLL-re, ritkábban familiáris AML-re és MM-re vonatkozó szórványos adatok korántsem érvényesek ugyanis valamennyi familiáris társulásra. Nagy értékük abban rejlik, hogy egy-egy aktuálisan vizsgált kisebb betegcsoportot illetően rávilágítanak az epidemiológiai anticipáció genetikai szintű (úgynevezett genetikai anticipáció) magyarázatára (6, 7, 15, 16, 37, 38).

Országos, de méginkább nemzetközi, modern citogenetikai és molekuláris biológiai vizsgálatokat al-

kalmazó tanulmányok lennének szükségesek az aránylag könnyen felderíthető és figyelemmel kísérhető egyenes ági vagy oldalági második, valamint egyenes ági harmadik generációban megmutatkozó, gyakorlatilag valamennyi hematológiai malignitást érintő kettős akceleráció (anticipáció) okának tisztázásához.

Az epidemiológiai kutatások során felismerésre kerülő családon belüli betegségtársulásoknak a jövőben végzendő experimentális munka egyik alapvető feltétele, a megfelelő betegcsoport biztosítása szempontjából is komoly jelentősége van.

IRODALOM: 1. *Bevan, S., Catovsky, D., Marossy, A. és mtsai*: Linkage analysis for ATM in familial B cell chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia, 1999, *13*, 1497-1500. – 2. *Blattner, W. A., Strober, W., Muchmore, A. V. és mtsai*: Familial chronic lymphocytic leukemia. Immunologic and cellular characterization. Ann. Intern. Med., 1976, *84*, 554-557. – 3. *Boga, M., Jákó, J., Domán, J. és mtsai*: Familial myeloma. Folia Haematol., 1973, *100*, 201-212. – 4. *Capalbo, S., Trerotoli, P., Ciancio, A. és mtsai*: Increased risk of lymphoproliferative disorders in relatives of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: relevance of the degree of familial linkage. Eur. J. Haematol., 2000, *65*, 114-117. – 5. *Colovic, M. D., Jankovic, G. M., Wiernik, P. H.*: Hairy cell leukemia in first cousins and review of the literature. Eur. J. Haematol., 2001, *67*, 185-188. – 6. *De Lord, C., Powles, R., Mehta, J. és mtsai*: Familial acute myeloid leukaemia: four male members of a single family over three consecutive generations exhibiting anticipation. Brit. J. Haematol., 1998, *100*, 557-560. – 7. *Deshpande, H. A., Hu, X., Marino, P. és mtsai*: Anticipation in familial plasma cell dyscrasias. Brit. J. Haematol., 1998, *103*, 696-703. – 8. *Eriksson, M., Bergström, I.*: Familial malignant blood disease in the county of Jämtland, Sweden. Eur. J. Haematol., 1987, *38*, 241-245. – 9. *Eyster, M. E., Saletan, S. L., Rabellino, E. M. és mtsai*: Familial essential thrombocythemia. Amer. J. Med., 1986, *80*, 497-502. – 10. *Grosbois, B., Jego, P., Attal, M. és mtsai*: Familial multiple myeloma: report of fifteen families. Brit. J. Haematol., 1999, *105*, 768-770. – 11. *Gunz, F. W., Gunz, J. P., Vincent, P. C. és mtsai*: Thirteen cases of leukemia in a family. J. Natl. Cancer Inst., 1978, *60*, 1243-1250. – 12. *Haim, N., Cohen, Y., Robinson, E.*: Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. Cancer, 1982, *49*, 2197-2200. – 13. *Han, S., Peschel, R. E.*: Fatherson testicular tumors: evidence for genetic anticipation? A case report and review of the literature. Cancer, 2000, *88*, 2319-2325. – 14. *Horwitz, M., Sabath, D. E., Smithson, W. A. és mtsa*: A family inheriting different subtypes of acute myelogenous leukemia. Am. J. Hematol., 1996, *52*, 295-304. – 15. *Horwitz, M., Goode, E. L., Jarvik, G. P.*: Anticipation in familial leukemia. Am. J. Hum. Genet., 1996, *59*, 990-998. – 16. *Horwitz, M.*: The genetics of familial leukemia. Leukemia, 1997, *11*, 1347-1359. – 17. *Jakó J., Szerafin L., Póth I. és mtsai*: Familiáris leukaemia/lymphoma-esetek Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. Orv. Hetil., 1992, *133*, 147-153. – 18. *Jakó J., Szerafin L., Nagy P. és mtsa*: Újabb adatok a malignus haematologiai kórképek familiáris előfordulásához Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. Orv. Hetil., 1998, *139*, 2187-2189. – 19. *Kaloterakis, A., Filiotou, A.*: Anticipation in familial plasma cell disease. Brit. J. Haematol., 1999, *106*, 836. – 20. *Kjellström, T., Barkenius, G., Malmquist, J. és mtsa:* Familial monocytic leukaemia. A report of two families. Scand. J. Haematol., 1979, *23*, 272-276. – 21. *Kojima, K., Yasukawa, M., Hara, M. és mtsai:* Familial occurrence of chronic neutrophilic leukaemia. Brit. J. Haematol., 1999, *105*, 428-430. – 22. *Kojya, S., Matsumura, J., Ting, L és mtsai:* Familial nasal NK/T-cell lymphoma and pesticide use. Am. J. Hematol., 2001, *66*, 145-147. – 23. *Kumar, T., Mandla, S. G., Greer, W. L.*: Familial myelodysplastic syndrome with early age of onset. Am. J. Hematol., 2000, *64*, 53-58. – 24. *Lee, E. J., Schiffer, C. A., Misawa, S. és mtsa*: Clinical and cytogenetic features of familial erythroleukaemia. Brit. J. Haematol., 1987, *65*, 313-320. – 25. *Lillicrap, D. A., Sterndale, H.*: Familial chronic myeloid leukaemia. Lancet, 1984, *II*, 699. – 26. *Lynch, H. T.*: Anticipation in familial Hodgkin's lymphoma. Hum. Genet., 2000, *107*, 290-293. – 27. *Mantovani, G., Piso, A., Santa Cruz, G. és mtsai:* Familial chronic B-cell malignancy. Hairy cell leukaemia in mother and daughter. Haematologia, 1988, *21*, 205-218. – 28. *McCrea, A. P., Morris, T. C. M.*: Concurrent familial myeloma in Northern Ireland. Cancer, 1986, *58*, 394-396. – 29. *Oláh É., Kovács I,. Stenszky V. és mtsai:* Familiáris leukaemia előfordulása Ph^1 pozitív akut lymphoid leukaemia (ALL) anyában és csecsemőjében. Gyermekgyógyászat, 1981, *32*, 403-410. – 30. *Paltiel, O., Schmit, T., Adler, B. és mtsai:* The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. Results and limitations of a registry-linked study. Cancer, 2000, *88*, 2357-2366. – 31. *Payelle-Brogard, B., Magnac, C., Mauro, F. R. és mtsai:* Analysis of the B-cell receptor B29 (CD79b) gene in familial chronic lymphocytic leukemia. Blood, 1999, *94*, 3516-3522. – 32. *Schlemper, R. J., van der Maas, A. P. C., Eikenboom, J. C. J.*: Familial essential thrombocythemia: clinical characteristics of 11 cases in one family. Ann. Hematol., 1994, *68*, 153-158. – 33. *Shoenfeld, Y., Berliner, S., Shaklai, M. és mtsai*: Familial multiple myeloma. A review of thirty-seven families. Postgrad. Med. J., 1982, *58*, 12-16. – 34. *Shpilberg, O., Modan, M., Modan, B. és mtsai:* Familial aggregation of haematological neoplasms: a controlled study. Brit. J. Haematol., 1994, *87*, 75-80. – 35. *Shugart, Y. Y., Hemminki, K., Vaittinen, P. és mtsai:* A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden. Hum. Genet., 2000, *106*, 553-556. – 36. *Wiernik, P. H., Wang, S. Q., Hu, X. és mtsai:* Age of onset evidence for anticipation in familial non-Hodgkin's lymphoma. Brit. J. Haematol., 2000, *108*, 72-79. – 37. *Wiernik, P. H., Ashwin, M., Hu, X. és mtsai*: Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. Brit. J. Haematol., 2001, *113*, 407-414. – 38. *Yuille, M. R., Houlston, R. S., Catovsky, D.*: Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia, 1998, *12*, 1696-1698.

(Jakó János dr., *Nyíregyháza*, Lukács Ödön u. 4. 4400)

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.

UVEK VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) KEZELÉS

MI MEGYÜNK A BETEGHEZ

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: Semmelweis Egyetem, Budapest Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
3. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 260-0933
4. BUDAPEST: F. Ö. Uzsoki utcai Kórház	Tel.: 06 (1) 251-7333
5. PÉCS: Pécsi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 507-300
6. SZEGED: Szegedi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Tanszék)	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. BERETTYÓÚJFALU: Területi Kórház	Tel.: 06 (54) 402-200
9. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
10. DOMBÓVÁR: Városi Kórház	Tel.: 06 (74) 465-844
11. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
12. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
13. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 423-011
16. KISTARCSA: Flór Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (28) 470-444
17. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
18. MAKÓ: Dr. Diósszilágyi Sámuel Városi Kórház	Tel.: 06 (62) 213-566
19. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
20. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
21. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház	Tel.: 06 (89) 324-444
22. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház	Tel.: 06 (32) 311-222
23. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
24. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 535-500
25. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
26. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
27. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
28. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
29. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház	Tel.: 06 (34) 311-188
30. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
31. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
32. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 311-410

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

Betegségspecifikus életminőség-kérdőív magyar adaptációja spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek részére

Lovas Kornélia [1], Géher Pál dr.[2], Whalley Diane [3], McKenna Stephen [3], Meads David [3] és Kaló Zoltán dr.[4]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Egyetemi Gyógyszertár és Gyógyszerügyi Intézet, Budapest (vezető: Vincze Zoltán)[1]
Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszék, Budapest (vezető: Poór Gyula)[2]
Galen Research, Manchester, Egyesült Királyság (Stephen McKenna)[3]
Novartis Pharma AG, Basel, Svájc (Nicolas Benedict)[4]

Bevezetés: Az életminőség mérése egyre nagyobb jelentőségű az egészségügyi technológiák értékelésében. Különösen igaz ez a krónikus megbetegedésekben – mint például a spondylitis ankylopoetica esetén –, melyek jelentősen rontják a betegek életminőségét a betegség okozta tünetek és a hosszas lefolyás miatt. *Célkitűzés:* Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek életminőségének mérésére fejlesztett kérdőív magyar nyelvű adaptációja egy konkrét validálási eljárás felhasználásával, valamint a magyar változat megbízhatóságának és validitásának vizsgálata. *Módszer:* Az életminőség kérdőívek validitásának alapvető kritériuma a standard módszer alkalmazása a nemzetközi adaptáció során. Az ASQoL kérdőív magyar adaptációja az ún. dual módszer alapján készült, melyet a kérdőív pszichometriai tesztelése követett. *Eredmények:* A megbízhatóság értékelésére utaló korreláció megfelelően magas volt (0,85). A belső konzisztencia mérésére használatos Cronbach α-koefficiens szintén megfelelő értéket mutatott (0,87 az első és 0,91 a mérés második időpontjában). Az Ankylosing Spondylitis Quality of Life kérdőív eredményei mindkét mérési időpontban megfelelően korreláltak a Nottingham Health Profile egyes dimenzióival. *Következtetések:* A fenti eredmények alapján elmondható, hogy az Ankylosing Spondylitis Quality of Life kérdőív magyar nyelvű adaptációja sikeres volt, valamint az adaptáció módszere megfelelő és alkalmazható hazai körülmények között.

Kulcsszavak: életminőség, spondylitis ankylopoetica, validálás, kulturális adaptáció

Validation of a disease specific quality of life instrument in patients with ankylosing spondylitis. *Introduction:* Measuring quality of life has growing importance in the field of health technology assessment. It is especially true for chronic diseases, like ankylosing spondylitis, which results in significant impact on patients' quality of life through the intensity and duration of the disease. *Objectives:* To measure the reliability and validity of the Hungarian version of Ankylosing Spondylitis Quality of Life instrument with the intention of its use in clinical and health economic trials and burden of disease studies in Hungary via the introduction of a certain validation process. *Methods:* One of the most important criteria for the validity of quality of life instruments is the standard method used for adapting the questionnaire to foreign languages. The dual method was applied for the Hungarian adaptation of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire, which was followed by psychometric testing. *Results:* High test-retest correlation (0.85) indicated an acceptable degree of reliability with no evidence of excessive random measurement error. The internal consistency of the measure was confirmed (Cronbach's alpha coefficients were 0.87 and 0.91 at Time 1 and Time 2 respectively), with strong evidence that all items were adequately inter-related. The correlations with the NHP at both time points were at the expected levels, providing evidence of convergent and divergent validity. *Conclusion:* On the basis of results shown above, it is concluded that the Hungarian Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire is a reliable and valid measure of quality of life.

Key words: quality of life, ankylosing spondylitis, validity, cultural adaptation

Rövidítések: AIMS = Arthritis Impact Measurement Scale; ASQoL = Ankylosing Spondylitis Quality of Life; HAQ = Health Assessment Questionnaire; HAQ-S = Health Assessment Questionnaire for Spondylarthropathy; NHP = Nottingham Health Profile; QoL = Quality of Life; RA = rheumatoid arthritis; SPA = spondylitis ankylopoetica

Az egészségügyi beavatkozások hatásosságát hosszú időn keresztül elsősorban orvosi-biológiai paraméterek változásával (például vérnyomás, koleszterinszint-csökkentés), vagy a mortalitás csökkentésében mérték. Mindazonáltal számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy egy klinikai paraméter javulása

még nem jár feltétlenül a beteg számára oly fontos élethossz növekedésével, vagy az életminőség javulásával. Ezért egyre nagyobb szerepet kap a betegek egészségi állapotára és életminőségére vonatkozó standardizált mérési módszerekkel nyert információ.

Az életminőség mérésére alkalmas eszközöket alapvetően két nagy kategóriába sorolhatjuk. A generikus kérdőívek bármely betegségben alkalmazhatóak, és ezáltal összehasonlíthatóvá válnak a különböző betegségek. Hátrányuk azonban, hogy ezek a kérdőívek nem eléggé érzékenyek, sőt érzékenységük különböző betegségeknél más és más. A betegségspecifikus kérdőívek csak egy adott betegség vagy betegségcsoport esetében alkalmazhatók, de ezek a kérdőívek szenzitívebbek, azaz viszonylag kis változást is képesek kimutatni.

A betegek által kitöltendő életminőség-kérdőívek túlnyomó többségét angol nyelvterületen fejlesztették ki. Abban az esetben, amikor nem angol nyelvterületen van szükség életminőség mérésére

– vagy egy kulturális szempontból releváns, új kérdőívet kell kifejleszteni, vagy

– adaptálni kell egy nemzetközileg széleskörben használatos kérdőívet.

Önálló kérdőív fejlesztése és validálása komoly anyagi befektetést igényel, amely egy olyan ország esetében, mint például Magyarország – egyedülálló nyelvvel és kis lakosságszámmal – nehezen megtérülő befektetés. Következésképpen a már létező, nemzetközi tapasztalatokkal rendelkező validált kérdőív adaptálása tűnik költséghatékony megoldásnak.

Tanulmányunknak kettős célja volt:

– vizsgálni kívántuk, hogy a nemzetközileg kidolgozott életminőség-kérdőívek adaptációjára vonatkozó módszer megvalósítható-e hazai környezetben. E módszer ugyanis az itthon általános oda-vissza fordítási módszertől „tudományosabb", ugyanakkor attól több szakértelmet és befektetést kíván,

– célul tűztük ki a spondylitis ankylopoeticában (SPA) szenvedő betegek életminőségének mérésére alkalmas, valid kérdőív hozzáférhetőségének megteremtését Magyarországon a mindennapi gyakorlatban, valamint a klinikai vizsgálatokban dolgozó szakemberek számára.

Az SPA a páciensek életminőségét jelentősen befolyásoló betegség. A betegség 4-5:1 arányban a férfiakat betegíti meg, melynek kezdete általában 20–30 éves kor közé esik. A betegség gyakorisága a felnőtt férfiak közt 0,4%, míg a nők közt 0,08%, azaz Magyarországon mintegy 20 000 beteg szenved ebben a betegségben. A betegség a gerinc és az esetek 30–50%-ában a tőízületek, valamint az íntapadási helyek ismeretlen eredetű krónikus lefolyású gyulladása, amely enchondralis csontosodással gyógyul, azaz az érintett ízület súlyos mozgáskorlátozottsága marad vissza (1). A betegség terápiájában is az életminőséget javító kezelések kapnak hangsúlyt. Az SPA egészségi állapotra gyakorolt hatását elsősorban a rheumatoid arthritisben (RA) alkalmazott kérdőívekkel mérték: a Health Assessment Questionnairerel (HAQ), illetve annak a gerincbetegségekre kifejlesztett változatával (S-HAQ), valamint az Arthritis Impact Measurement Scale-lel (AIMS). Mindkettő közös hibája, hogy elsősorban a kézfunkciókra koncentrál, hiszen RA-ben ez áll a középpontban. Ennek a hibának a kiküszöbölése érdekében számos új kérdőívet fejlesztettek ki, amelyek azonban nemzetközileg nem terjedtek el széleskörűen (5).

Az Ankylosing Spondylitis Quality of Life (AS-QoL) kérdőívet Angliában fejlesztették ki az SPA-ban szenvedő betegekkel végzett kötetlen beszélgetések során.

Módszer

Az SPA-ban szenvedő betegek életminőségének felmérésére szolgáló kérdőív adaptációját magyar és brit szakemberek közösen végezték. Az adaptáció az alábbi lépésekből állt:

1. fordítás,
2. próbainterjúk készítése, valamint
3. a kérdőív pszichometriai tesztelése.

A kérdőív magyar nyelvű validálásának első fázisa a magyar nyelvre való lefordítás, illetve annak tesztelése, hogy a kérdőív érthető-e és alakilag elfogadható-e a páciensek reprezentatív csoportja számára (*face és content validity*).

A leggyakrabban használt metódus a kérdőívek oda- és visszafordítása (vagyis angolról magyarra, majd magyarról vissza angolra) annak ellenére, hogy eredményeképpen igen gyakran nagyon gyenge, az eredeti kérdőívvel nem, vagy nehezen összemérhető verziót kapunk (6).

Jelen esetben az ún. kettős (dual) módszer (3) módosított változatát használtuk (7). Ennek elsődleges célja nem a szóról-szóra fordítás, a szemantikai értelemben vett tökéletességre való törekvés, hanem az egyes állítások szándékolt jelentéséhez való maximális közelítés. Ez nyilvánvalóan azt jelenti, hogy vannak eltérések az eredeti kérdőívhez képest (2), hiszen nem minden állítás ültethető át egy az egyben angolról magyarra, tekintettel a kulturálisan idegen, vagy egyéb szempontok alapján félreérthető kontextusra. A kérdőív nyers fordítását kétnyelvű csoport végezte, míg a fordítás második lépcsőjében egy laikusokból álló csoport segítségével véglegesítették az egyes állítások magyar megfelelőit.

Kétnyelvű csoport

Ennek során a kérdőív első verziójának megalkotása volt a cél, melyet egy 5 fős csoport készített, az eredeti kérdőív kifejlesztőjének koordinációja mellett. A csoportban való részvétel feltétele egyrészt a folyékony angolnyelv-tudás, valamint a nem egészségügyi munkakör volt. A külföldi szakértő mondatról mondatra tolmácsolta az állítás szándékolt jelentését, bátorítva a csoportot, hogy nem szó szerinti, hanem jelentésbeli azonosságra törekedjenek.

Laikus csoport

A laikus csoport feladata a kérdőív finomítása: részint a kétséges állításokra adott javaslatok közötti döntés, részint pedig a „kész" verziók ellenőrzése, vajon megfelelő-e a magyar változat a szándékolt angolnak. Ebben a csoportban 5 olyan külső szereplő vett részt, akik „potenciális betegként" tesztelték a kérdőívet. A laikus panelba való kerülés feltétele a középfokú, de leginkább ettől is alacsonyabb végzettség volt, hogy a csoporttagok minél inkább reprezentálják a várható beteganyagot. A panel során a

koordinátor nem adhatott instrukciót, csupán állításonként megkérdezte a tagokat, hogy számukra az állításoknak milyen jelentésük van igen és nem válasz esetén. Amennyiben a jelentés nem különbözött az eredeti szándékolt jelentéstartalomtól, a kétnyelvű panel által javasolt mondat maradt érvényben. Ezen megbeszélés során egyetlen változtatás történt a kérdőívben.

Próbainterjúk (field-test interview)

A próbainterjúk során még mindig a kérdőív nyelvezetének, formátumának a tesztelése volt a cél.

Ennek első szakaszában 25 SPA-ban szenvedő beteg segítség nélkül töltötte ki a kérdőívet. Az interjú készítőjének meg kellett figyelnie, hogy a kitöltés mennyi időbe telt, a válaszadások során volt-e bizonytalanság, javítás, kihagyás, szóbeli megjegyzés.

A második fázisban az interjú készítője általános visszajelzést kért a betegektől a kérdőívről, illetve megbizonyosodott arról, hogy az észlelt bizonytalanságok nem a kérdőív nyelvezetéből és formátumából erednek-e.

A próbainterjúk során bebizonyosodott, hogy az ASQoL magyar változata alaki és nyelvi szempontból megfelelő.

A kérdőív pszichometriai tesztelése – a kérdőív szakmai validitásának (construct validity) valamint megbízhatóságának (reliability) tesztelése

Ezen fázis lényege annak meghatározása, hogy a kérdőív mennyire megbízható és meghatározott szakmai szempontok szerint mennyire tükrözi a betegek egészségi állapotának változását.

A kérdőívet ugyanazok a betegek töltötték ki két hét különbséggel, azonos körülmények között. A körülmények azonosságának biztosítására, valamint a beteg kényelme érdekében a betegek otthonukban töltötték ki a kérdőíveket úgy, hogy az első alkalommal a rutin vizit során kezelőorvosuktól kapták kezükbe a kérdőívcsomagot, majd a második csomagot postán két hét elteltével kapták kézhez. A tesztelés során 51 komplett kérdőívcsomag érkezett vissza – ezek a betegek mindkét alkalommal értékelhetően töltötték ki a kérdőíveket.

A validáláshoz viszonyítási alapként egy magyar nyelvre már validált, általános életminőség mérésére szolgáló kérdőívet, a Nottingham Health Profile-t (NHP) használtuk (4). Az NHP az egyik leggyakrabban alkalmazott általános életminőséget felmérő kérdőív. Az NHP mellett egy demográfiai kérdőív kitöltésére is sor került, melyben – többek között – a betegek saját egészségi állapotukat adott kategóriákba sorolták. A tesztelés során ezen eredményekkel is összevetettük az életminőség-kérdőívek végső számértékeit.

A kérdőívek kiértékelése

Az ASQoL kérdőív 18 állítást tartalmaz, melyre igen/nem válasz adható. A végső eredményt az „igen" válaszok száma adja meg, mely 0–18 közötti érték lehet. Minél magasabb az „igen" válaszok száma, annál rosszabb a betegek életminősége.

Az NHP 38 állítást tartalmaz, melyekre igen/nem válasz adható. A kérdőív az alábbi kategóriákat használja: energiaszint, fájdalom, érzelmi reakciók, alvás, szociális elszigeteltség valamint fizikai mobilitás. Az egyes dimenziók értékei a kérdésekre adott „igen" válaszok százalékértékei, 0–100 közötti lehetséges értékkel. Minél nagyobb a kapott érték, annál súlyosabb a beteg állapota abban a bizonyos dimenzióban.

Betegek

Az *1. táblázat* a vizsgálatban részt vevő betegek demográfiai adatait mutatja.

1. táblázat: A betegek jellemző adatai n = 52 (%)

Nem (n)	
férfi	39 (75)
nő	13 (25)
Kor (év)	
átlag (SD)	47,1 <13,8>
medián (IQ határok)	46,5 <36,0–57,5>
intervallum	22–74
Családi állapot (n)	
házas/élettársi kapcsolat	41 (78,8)
özvegy	5 (9,6)
elvált/külön él	1 (1,9)
egyedülálló	5 (9,6)
Dolgozik-e jelenleg (n)	
teljes munkaidőben	15 (28,8)
részmunkaidőben	6 (11,5)
táppénz	3 (5,8)
nyugdíjas	26 (50,0)
diák	1 (1,9)
egyéb	1 (1,9)

Eredmények

A betegség súlyossága és az egészségi állapot leírása

A demográfiai kérdőív egészségi állapotra vonatkozó kérdéseire adott válaszokat a *2. táblázat* mutatja a két vizsgált időpontban.

2. táblázat: Az egészségi állapot és a betegség súlyosságának érzékelése a két vizsgált időpontban n = 52 (%)

	1. időpont	2. időpont
Betegség időtartama (év)		
átlag (SD)	19,0 <14,8>	
medián (IQ-határok)	16,0 <8,0–25,8>	
intervallum	1,0–60,0	
Általános egészségi állapot (n)		
kitűnő	1 (1,9)	0 (0)
jó	4 (7,7)	11 (21,2)
közepes	32 (61,5)	28 (53,8)
rossz	15 (28,8)	12 (23,1)
hiányzó adatok	0 (0)	1 (1,9)
Betegség súlyossága (n)		
enyhe	6 (11,5)	8 (15,4)
közepes	34 (65,4)	30 (57,7)
súlyos	11 (21,2)	11 (21,2)
nagyon súlyos	1 (1,9)	2 (3,8)
hiányzó adatok	0 (0)	1 (1,9)
Az adott nap jellemzése (n)		
nagyon jó	2 (3,8)	1 (1,9)
jó	24 (46,2)	31 (59,6)
rossz	26 (50,0)	17 (32,7)
nagyon rossz	0 (0,0)	1 (1,9)
hiányzó adatok	0 (0,0)	2 (3,8)
Jelenleg gyógyszeres kezelés alatt áll-e		
igen	40 (76,9)	32 (61,5)
nem	12 (23,1)	19 (36,5)
hiányzó adatok	0 (0)	1 (1,9)

3. táblázat: ASQoL és NHP értékei a két időpontban

	n	Medián (IQ-határok)	Átlag (SD)	Intervallum	Minimum %	Maximum %
1. időpont						
ASQoL	51	10,0 (6,0–13,0)	9,6 (4,7)	0,0–18,0	3,8	3,8
ESZ	52	66,7 (33,3–91,7)	58,3 (32.9)	0,0–100,0	13,5	25,0
F	51	62,5 (25,0–87,5)	59,6 (30.7)	0,0–100,0	5,8	15,4
ÉR	51	22,2 (0,0–44,4)	28,5 (28.1)	0,0–89,0	28,8	5,8
A	52	40,0 (0,0–60,0)	35,8 (32.3)	0,0–100,0	32,7	7,7
SZE	52	0,0 (0,0–20,0)	10,8 (19.2)	0,0–80,0	69,2	1,9
FM	52	50,0 (25,0–62,5)	45,0 (23.0)	0,0–88,0	5,8	5,8
2. időpont						
ASQoL	52	9,5 (5,0–13,0)	9,0 (5,2)	0,0–18,0	5,8	0,0
ESZ	50	66,7 (33,3–75,0)	58,7 (32,7)	0,0–100,0	14,0	23,1
F	50	50,0 (25,0–75,0)	51,3 (32,4)	0,0–100,0	9,6	15,4
ÉR	50	22,2 (0,0–44,4)	25,7 (26,0)	0,0–89,0	25,0	3,8
A	50	20,0 (0,0–60,0)	33,2 (32,2)	0,0–100,0	32,7	7,7
SZE	49	0,0 (0,0–10,0)	10,2 (22,4)	0,0–100,0	71,2	1,9
FM	50	50,0 (25,0–62,5)	43,0 (23,2)	0,0–88,0	7,7	1,9

NHP dimenziói: ESZ = energiaszint; F = fájdalom; ÉR = érzelmi reakciók; A = alvás; SZE = szociális elszigeteltség; FM = fizikai mobilitás

4. táblázat: Az ASQoL-értékek a tesztelés során

	Teljes minta (n = 51)	Változatlan egészségi állapotú betegcsoport (n = 22)
1. időpont		
átlag (SD)	9,6 (4,7)	10,7 (4,5)
medián (25–75% határok)	10,0 (6,0-13,0)	12,0 (7,0–13,0)
2. időpont		
átlag (SD)	9,0 (5,2)	10,3 (5,4)
medián (25–75% határok)	10,0 (5,0–13,0)	12,0 (6,5–15,0)

ASQoL-értékek leírása

Az ASQoL és az NHP eredményei a kitöltés két időpontjában a *3. táblázatban* találhatóak. Látható, hogy nem jellemzőek a szélsőséges értékek, egyik időpontban sem jelent meg sem a maximum, sem pedig a minimum érték. Ugyanakkor az NHP eredményeiben jelentős végponteffektus látható.

Az ASQoL esetében az első időpontban egy beteg adata hiányzott, míg a második időpontban nem volt hiányzó adat. Az NHP esetében 2% hiányzó adat volt az első mérésnél és 2,4% a második időpontban.

Megbízhatóság értékelése (test-retest reliability)

Ennek során a mérés megismételhetőségét, az eredmények reprodukálhatóságát vizsgáltuk egy adott időintervallumon belül.

A kérdőívvel szemben megbízhatósági követelmény, hogy ne legyen különbség az ASQoL értékei között abban az esetben, ha nincs egészségi állapotbeli változás a felmérés különböző időpontjaiban. A kapott magas korrelációs (> 0,85, n = 51) együttható alapján az ASQoL esetében kis random hibával számolhatunk. Abban az esetben, ha a teljes mintából kivesszük azon betegeket, akik megítélése a demográfiai kérdőívben akár az általános egészségi állapotukra, akár pedig a betegségük súlyosságára vonatkozóan a két időpont között változott, akkor a korreláció 0,92-re nő. A *4. táblázat* adatai egyértelműen alátámasztják az ASQoL-értékek stabilitását.

Belső konzisztencia (internal consistency)

A belső konzisztencia vizsgálatára Cronbach α-koefficienst használtuk. Ennek értéke az első kitöltés időpontjában 0,87, majd a második kitöltés időpontjában 0,91 volt. Az ASQoL-kérdőív magyar verziójának minden állítása megfelelő értéket mutatott a kérdőív teljes skáláján belül.

Szakmai validitás (construct validity)

A *5. táblázat* mutatja a két időpontban mért ASQoL-értékek és NHP egyes dimenziói közötti korrelációkat. Az előzetes elvárásoknak megfelelően a leggyengébb korreláció az alvás, valamint a szociális elszigeteltség esetén volt megfigyelhető (divergencia validitás). Magasabb korrelációs együtthatókat kaptunk az energiaszint, a fájdalom, az érzelmi reakciók és a fizikai mobilitás összehasonlításakor.

5. táblázat: Szakmai validitás vizsgálata: ASQoL eredményeinek összefüggése az NHP különböző dimenzióival (Spearman-korreláció)

	1. időpont	*2. időpont*
Energiaszint	0,76 (n = 51)	0,74 (n = 50)
Fájdalom	0,65 (n = 50)	0,73 (n = 50)
Érzelmi reakciók	0,62 (n = 50)	0,76 (n = 50)
Alvás	0,59 (n = 51)	0,58 (n = 50)
Szociális elszigeteltség	0,46 (n = 51)	0,47 (n = 49)
Fizikai mobilitás	0,67 (n = 51)	0,70 (n = 50)

6. táblázat: Első időpontban mért csoportonkénti ASQoL-értékek

	n	Medián (IQR)	p
Betegség súlyossága			
enyhe/közepes	39	8,0 (6,0–13,0)	0,033**
súlyos/nagyon súlyos	12	12,0 (9,5–16,0)	
Általános egészségi állapot			
kiváló/jó	5	1,0 (0,5–6,5)	0,001*
közepes	31	9,0 (6,0–13,0)	
rossz	15	12,0 (11,0–16,0)	
Adott nap jellemzése			
nagyon jó/jó	26	7,0 (4,5–10,8)	0,002**
rossz/nagyon rossz	25	12,0 (9,5–14,0)	

* Kruskal–Wallis one-way ANOVA
** Mann–Whitney U Test

7. táblázat: Második időpontban mért csoportonkénti ASQoL-értékek

	n	Medián (IQR)	p
Betegség súlyossága			
enyhe/közepes	38	8,0 (5,0–12,3)	0,009**
súlyos/nagyon súlyos	13	13,0 (9,0–17,0)	
Àltalános egészségi állapot			
kiváló/jó	11	5,0 (3,0–6,0)	0,001*
közepes	28	9,5 (7,0–13.0)	
rossz	12	14,0 (11,3–17,0)	
Adott nap jellemzése			
nagyon jó/jó	32	7,0 (3,3–12,0)	0,005**
rossz/nagyon rossz	18	12,5 (9,8–15,3)	

* Kruskal–Wallis one-way ANOVA
** Mann–Whitney U Test

További bizonyíték az ASQoL magyar verziójának validitására az egyes betegcsoportok válaszainak összehasonlítása. A demográfiai kérdőívben a betegek saját általános egészségi állapotukat, az adott napjukat, illetve betegségük súlyosságát is értékelték a vizsgálat időpontjában. A kis beteglétszám miatt néhány kategóriát össze kellett vonni, így a

– *betegség súlyossága* esetén az „enyhe" és „közepes", valamint a „súlyos" és „nagyon súlyos" kategóriákat

– az *általános egészségi állapot* esetén a „kiváló" és „jó", valamint „közepes" és „rossz" kategóriákat, illetve

– az *adott nap jellemzése* esetén a „nagyon jó" és „jó", valamint a „rossz" és „nagyon rossz" kategóriákat.

Ahogy azt a *6.* és *7. táblázat* is mutatja, az ASQoL képes volt különbséget tenni a betegcsoportok között a fent felsorolt három tényezőnek megfelelően. (A betegség súlyosságának érzékelése, az általános egészségi állapot önértékelése, valamint az adott nap jellemzése.) A faktorokhoz tartozó negatívabb értékekhez mindhárom esetben magasabb ASQoL-eredmény tartozott, rosszabb életminőséget mutatva.

Következtetések

Eredményeink alapján az ASQoL magyar nyelvű adaptációja sikeres volt. A magas korreláció bizonyítja a kérdőív megbízhatóságát, a kérdőív belső konzisztenciája szintén bizonyított. Az NHP-értékekkel mutatott korreláció mértéke mind a konvergencia, mind pedig a divergencia validitás esetében megfelelő. A kérdőív alkalmas a betegek által értékelt *betegség súlyossága*, valamint *általános egészségi állapotra* vonatkozó értékek megfelelő differenciálására. Hasonlóképpen összecsengő eredményeket mutatnak az *adott nap jellemzésére* adott válaszok, valamint az ASQoL pontértékei. Mindezek ismeretében az ASQoL életminőség-kérdőív szakmailag megbízható és valid eszköz.

Sikeresnek bizonyult az életminőség-kérdőív adaptálásának ezen, hazánkban még nem elterjedt módszere. A szerzők szándékuk szerint megpróbáltak változtatni azon a hosszú ideig általánosan bevett hazai gyakorlaton, mely a közölt irodalomban hozzáférhető kérdőívek egyszerű, szó szerinti fordítását használták. Az ilyen „adaptáció" az alábbi aggályokat veti fel:

– amennyiben a fordítás nem a hivatalos keretek között zajlik, komoly jogi és kutatásetikai problémák merülnek fel a kérdőív fejlesztőjével/jogdíj tulajdonosával szemben,
– előfordulhat, hogy egy kérdőívből több magyar változat is készül, melyek értelemszerűen nem lehetnek egyenértékűek,
– még ha hivatalos keretek között is zajlik a fordítás, az eredmények nemzetközi összehasonlíthatósága nem megalapozott, validitása megkérdőjelezhető.

Mindezek alapján a szerzők ajánlják e módszer alkalmazását bármely életminőség-kérdőív magyarországi adaptálására, beteségcsoporttól függetlenül.

IRODALOM: *Gömör B.:* Spondylitis ankylopoetica. In Reumatológia. Szerk.: Gömör B. Medicina, Budapest, 2001, 122-128. old. – 2. *Hunt, S. M., Alonso, J., Bucquet, D. és mtsai:* Cross-cultural adaptation of health measures. Health Policy, 1991, *19*, 33-44. – 3. *Hunt, S. M., McEwen, J., McKenna, S. P.:* Measuring Health Status. Croom Helm, London, 1986. – 4. *Hunt, S. M., McKenna, S. P., McEwen, J. és mtsai:* The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. Social Science & Medicine, 1981a, *15A*, 221-229. – 5. *Kennedy, L. G.:* Disease and outcome indices/instruments for the spondylarthropathies. In The Spondylarthritides. Szerk.: Calin, A., Taurog, J. D. Oxford University Press, Oxford, 1998, 239-250. old. – 6. *Leplège, A., Verdier, A.:* The adaptation of health status measures: methodological aspects of the translation procedure. In International Use and Performance of Health-Related Quality of Life Instruments. Szerk.: Shumake, S., Berzon, R. Oxford Rapid Communication, Oxford, 1995, 93-101. old. – 7. *McKenna, S. P., Whalley, D.:* Coping with language barriers. Good Clinical Practice Journal, 1997, *4*, 14-17.

(Lovas Kornélia, *Budapest,* Hőgyes u. 7–9. 1091)

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést."

Szkrjabin

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

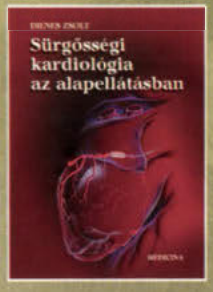


A rehabilitáció gyakorlata
Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

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

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

Dienes Zsolt:
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban



A szerző belgyógyász-oxiológus, több évtizedes mentőorvosi és mentőkórházi gyakorlattal. Könyvében a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát és ellátást a helyszíntől a sürgősségi osztályos kezelés végéig követi, felhívja a figyelmet a gyakori hibákra, tévedésekre. Tanácsokat ad a beteg elhelyezésére, illetve a vizsgálatok helyes és célszerű megtervezésére-szervezésére.

Formátum: 142 x 197 mm *Terjedelem:* 240 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft



Török László:
A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, dignosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem 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 x 280 mm *Terjedelem:* 304 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

Nem-alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete

Tokodi István dr.[1], Molnár Anna dr.[2], Reiber István dr.[3] és Simon Gábor dr.[1]

Fejér Megyei Szent György Kórház, Újszülött-Csecsemő-Gyermek Osztály, Székesfehérvár (osztályvezető főorvos: Simon Gábor dr.)[1]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szabolcsi István dr.)[2]
I. számú Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Solt István dr.)[3]

Bevezetés: A felnőttkori cryptogen cirrhosisok jelentős része sokszor gyermekkorban kezdődő „kiégett" nem alkoholos steatohepatitis következménye lehet. *Célkitűzés:* A szerzők célja egy 15 éves fiú beteg esetének bemutatásán keresztül a figyelem felhívása arra, hogy e korosztálynál is gondolni kell bizonyos etiológiai tényezők jelenléte esetén zsírmáj lehetőségére. *Beteg:* A tünetmentes betegnél, akinél szűrővizsgálat kapcsán derült ki az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-érték, a máj ultrahangképe diffúz májkárosodás lehetőségét vetette fel. Az alkoholfogyasztás lehetősége kizárható volt. Az elvégzett májbiopszia során nyert szövetminta hisztológiai vizsgálata súlyos steatosist igazolt. *Eredmények:* Mindezek alapján nem-alkoholos steatohepatitis diagnózisát állították fel. A fiatal életkorban jelentkező extrém fokú zsírmáj hátterében a szerzők genetikai hajlamosító tényezőként familiáris kombinált hyperlipidaemiát és a cystás fibrosis gén ΔF508-as mutációjára vonatkozó heterozigótaságot igazoltak. A kórkép klinikai megjelenését gyorsította és súlyosbította a kisdedkor óta fennálló obesitas. A betegnél zsír- és koleszterinszegény diéta, fokozott fizikai aktivitás és kiegészítő gyógyszeres kezelés mellett fogyást elérni nem sikerült, viszont a laboratóriumi értékekben jelentős javulás mutatkozott. *Következtetések:* A bemutatott esetből levonható következtetés, hogy egyrészt izolált szérumtranszaminázszint-emelkedettség esetén, különösen kövér, illetve túlsúlyos betegnél a zsírmáj lehetőségére gondolni kell, másrészt súlyos fokú steatosis hepatis hátterében fel kell, hogy merüljön több társuló etiológiai tényező szerepe is.

Kulcsszavak: nem-alkoholos steatohepatitis, zsírmáj, cystás fibrosis, familiáris kombinált hyperlipidaemia

Non-alcoholic steatohepatitis in childhood. *Introduction:* A significant part of cryptogenic cirrhosis among adult patients shows that it can be the result of "burn-out" non-alcoholic steatohepatitis beginning in childhood. *Aim:* Describing the case of a 15-year-old boy the aim of the authors is to raise attention to the fact that doctors should think of the possibility of having a fatty liver in presence of certain etiological features. *Patient:* Although he was asymptomatic, the screening test revealed an elevated serum aspartate aminotransferase level. Abdominal ultrasound examination raised the possibility of a diffuse liver damage. The liver biopsy demonstrated the features of steatosis in the absence of alcohol abuse. *Results:* On the basis of these results, NASH was diagnosed. The presence of a severe fatty liver at such an early age is quite unusual. In the background, the authors verified familial combined hyperlipidaemia and heterozygous mutation of the cystic fibrosis gene for ΔF508 as genetic predisposing factor. The clinical condition was accelerated and worsened by the fact, that the patient has grown fat since his infancy. It did not prove possible to achieve a weight reduction with a fat- and cholesterol-poor diet, increased physical activity and medical treatment. However, there was significant improvement in the laboratory findings. *Conclusions:* The conclusion drawn from this case, on one hand, is that doctors should think of the possibility of a fatty liver in case of an elevated isolate serum transaminase level in connection with obese or over weight patients. On the other hand the role of other coexisting etiological features must emerge in the background of severe steatohepatitis.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, fatty liver, cystic fibrosis, familial combined hiperlipidaemia

Rövidítések: TNFα = tumornecrosis faktor-alfa; NASH = nem-alkoholos steatohepatitis; ANA = antinukleáris antitest; AMA = antimitokondriális antitest; ASMA = simaizom ellenes antitest; EBV = Epstein–Barr-vírus; CMV = citomegalovírus; ALT = alanin aminotranszferáz; gamma-GT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; ALP = alkalikus foszfatáz; AST = aszpartát aminotranszferáz; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; MCV = mean corpuscular volume; CYP = citokróm P; CF = cystás fibrosis; HFE = haemochromatosis; DM = diabetes mellitus; BMI = testtömegindex (body mass index); PC = percentilis

A zsírmájnak három típusa van: 1. microvesicularis, amely akut, rossz prognózisú állapot; a háttérben a zsírsavak β-oxidációjának zavara áll; 2. macrovesicularis, amely jóindulatú, a hepaticus lipidanyagcsere hosszú ideje fennálló zavara következtében létrejövő állapot; 3. vegyes, amely valószínűleg sokkal gyorsabb és súlyosabb trigliceridlerakódás megnyilvánulása (4, 8, 14, 35).

A macrovesicularis és a vegyes steatosis etiológiáját tekintve lehet: a) alkoholos és b) nem alkoholos.

Az utóbbinak primer és szekunder formáját különítjük el (8, 23). A nem alkoholos steatohepatitis gyűjtőfogalma a betegségben észlelhető három különböző súlyossági fokozatot jelentő kórszövettani eltérésnek *(3. táblázat)*.

Zelman és mtsai már 1952-ben közölték, hogy az egyszerű elhízás zsírlerakódást okozhat a májban (20). A NASH fogalmát és a kórképet először 1980-ban írták le *Ludwig és mtsai* (23). A klinikai és a patológiai kép nem különbözik az alkoholos májbetegségben észlelhetőtől (6). A különböző etiológiai tényezők által kiváltott hepaticus zsíranyagcsere-zavar trigliceridlerakódáshoz vezet a májsejtekben következményes necroinflammatióval, fibrosissal és cirrhosissal (7, 8, 11, 18, 23).

Esetismertetés

D. G. 15 éves fiú beteg kivizsgálására középiskolai felvételét megelőzően a családorvos által végzett alkalmassági vizsgálat során kiderült izoláltan emelkedett ALT-érték (80 U/l) miatt került sor.

A beteg családjában májbetegség nem ismert. Az apai nagyapa szívinfarktusban halt meg, az apa testvérei között több cukorbeteg van. A családtagok valamennyien túlsúlyosak, súly-PC-értékük 90 feletti. Perinatalis anamnézisében elhúzódó icterus, meconiumileus, csecsemőkori hepatitis szindróma nem szerepelt. Születési súlya 3500 gramm volt. Négyéves korában szerológiailag igazolt mononucleosis infectiosán esett át. Kisdedkorától fokozatosan elhízott. Életének korábbi időszakából pontos súlyadatok nem állnak rendelkezésünkre, így a beteg súlygörbéjét és a súlygyarapodás ütemét meghatározni nem tudtuk. Vért és vérkészítményt élete során nem kapott. Májkárosító hatású gyógyszert nem szedett, alkoholt nem fogyaszt, egyéb potenciálisan hepatotoxikus anyaggal nem érintkezett.

Az első vizsgálat alkalmával a beteg fizikális statusában és laboratóriumi eredményeiben (kvalitatív és kvantitatív vérkép, vérsejtsüllyedés, vizelet makroszkópos és mikroszkópos vizsgálata, széklet humán hemoglobin, bakteriológia és parazitológia, szérum α_1 antitripszin-szint, hepatitis A, B, C, EBV, CMV szerológia, májfunkció) a mérsékelten emelkedett ALT-értéktől (56 U/l), a kifejezett, kisdedkor óta fennálló kövérségtől (testsúlya ekkor 83 kilogramm volt), a törzsön és a végtagokon elszórtan látható halo naevusoktól eltekintve kóros eltérést nem észleltünk. A hasi ultrahangvizsgálat a normális nagyságú máj fokozott echogenitását írta le. Az ALT-érték 1 hónap alatt normalizálódott. Tekintettel panaszmentességére, 3 hónap múlva rendeltük vissza kontrollvizsgálatra. A beteg azonban csak egy év múlva jelentkezett. Ekkor is tünetmentes volt, azonban májfunkciós értékei a korábbinál kifejezettebb emelkedettséget mutattak (AST: 56 U/l, ALT: 133 U/l). Felvételi statusából kiemeljük elhízottságát. Testsúlya változatlanul 83 kg (PC-érték: 90–97), testmagassága 180 cm (PC-érték: 90–97), testtömegindexe 25 kg/m^2 (PC érték: 95) volt. A hasi ultrahangvizsgálat ismét diffúzan echodús szerkezetű májat írt le. Az elvégzett vizsgálatok eredményei az *1. táblázatban* láthatók. Az emelkedett verejtékelektrolit-szintek miatt a mucoviscidosis kizárása céljából végzett genetikai vizsgálat a betegnél a cystás fibrosis gén ΔF508-as mutációjára vonatkozó heterozigóta állapotot igazolt. A beteg májfunkciós (AST: 78-28 U/l, ALT: 200-44 U/l, kolinészteráz: 12519–19090 U/l) és szérumlipoid (triglicerid: 4,16-1,14 mmol/l, összkoleszterin: 6,1-4,7 mmol/l) értékei közül kiemeljük a kezdetben észlelt, a normálérték 4–5-szörösét elérő ALT és 1,5-2-szeresét elérő AST, valamint a feltűnően magas, a 90-es PC-értéket jelentősen meghaladó triglicerid- (PC-érték 90 = 3,2 mmol/l), koleszterin (PC-érték 90 = 4,7 mmol/l) és apo-B- (0,84 g/l) szintet. A szérum-HDL- és az LDL-koleszterin-szint normális értékű volt.

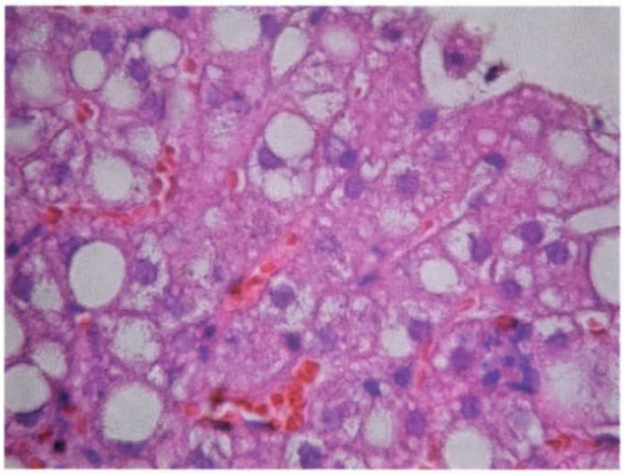
Tekintettel a diffúz májkárosodásra utaló ultrahangleletre és a laboratóriumi eltérésekre, májbiopszia elvégzése mellett döntöttünk. Az így nyert szövetminta hisztológiai vizsgálata kevert típusú zsírmájat igazolt, a „fat score" 66% feletti volt *(1. és 2. ábra)*. Gyulladásra utaló jeleket, fibrosist és cirrhosist nem észleltünk *(3. ábra)*.

Steatosis hepatist diagnosztizáltunk és az energia bevitel csökkentése, a fizikai aktivitás fokozása mellett zsírszegény diétát állítottunk be. A terápiát az emelkedett triglicerid szint miatt fibrát (gemfibrozil) adásával egészítettük ki. A kezelés eredményességét az AST-, ALT- és a szérum-kolinészteráz-érték meghatározásával monitoroztuk. Az alkalmazott terápia mellett a szérumtriglicerid-, AST- és ALT-szint néhány hónap alatt normalizálódott, ugyanakkor a máj ultrahanglelete és a továbbra is emelkedett kolinészteráz-aktivitás a zsírmáj fennállását jelezte. A betegnél azonban a megfelelő együttműködés hiánya miatt súlycsökkenést elérni nem sikerült, sőt a diéta és a gyógyszerszedés önkényes felfüggesztése a májfunkciós értékek ismételt emelkedéséhez vezetett.

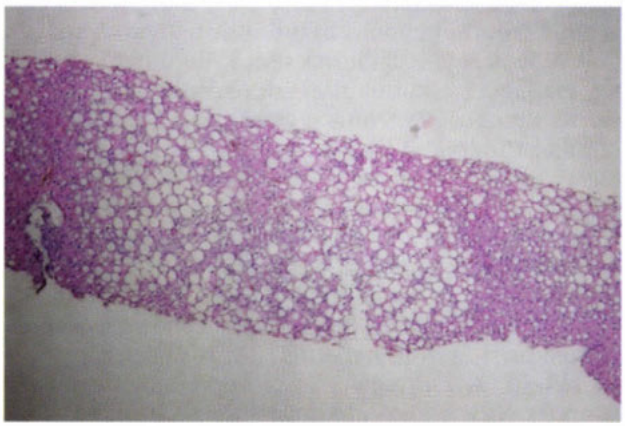
1. táblázat: A beteg vizsgálati eredményei

Vizsgálatok	Eredmények
HBsAg, anti-HBc-totál IgM, anti-HCV	negatív
ANA, AMA, ASMA	negatív
Fehérje- és immunelektroforézis	normális
Szérumferritin, vas, teljes vaskötő kapacitás, transzferrinszaturáció	normális
Húgysav, tireotropin	normális
Laktóz-H_2-kilégzési teszt	normális
Coeruloplasmin	385 mg/l (norm. érték: 250–630 mg/l)
D-penicillamin indukált vizelet rézürítés	normális
Szemészeti réslámpavizsgálat	normális
Hemoglobin-A_{1c}	5,40 % (norm. érték: 4,30–6,10%)
Orális glukózterhelés	normális
Éhgyomri széruminzulinszint	59,5 U/l (norm. érték: 6-26 U/l)
24 órás vérnyomásmonitorozás	normális
Verejtékelektrolit	69, 62, 57 mmol/l Na^+Cl^+
IgA típusú endomysium autoantitest	negatív

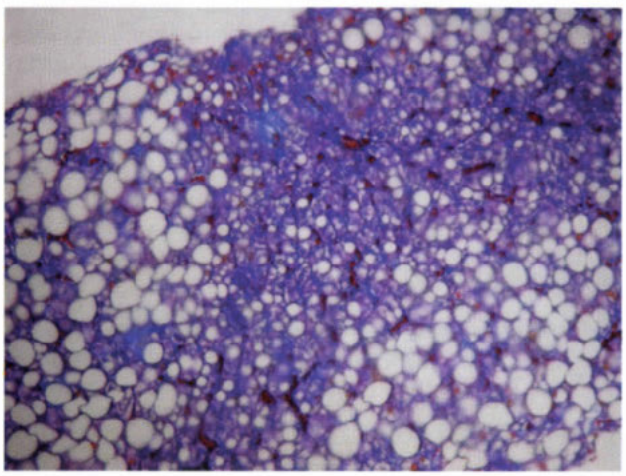
HBs = hepatitis B surface; Ag = antigén; HBc = hepatitis B core; HCV = hepatitis C-vírus; ANA = antinukleáris antitest; AMA = antimitokondriális antitest; ASMA = simaizom-ellenes antitest



1. ábra: A máj szövettani képe I.
(Kis és nagyhólyagú steatosis. Nagy nagyítás, HE festés)



2. ábra: A máj szövettani képe II.
(Steatosis hepatis. Kis nagyítás, HE festés.)



3. ábra: A máj szövettani képe III.
(Kötőszövet szaporulat nincs. Nagy nagyítás. Van Gieson festés)

Elvégeztük a családtagoknál is a szérumlipid- és májfunkcióértékek meghatározását. A két fiútestvérnél (18 éves és 11 éves) és az apánál kifejezett szérumtriglicerid-szint-emelkedéssel jellemezhető dyslipidaemiát észleltünk. A testvéreknél a hasi ultrahangvizsgálat részleges zsírmájnak megfelelő képet írt le. Az anya lipidstatusában, májfunkciós értékeiben és a máj echoszerkezetében kóros eltérést nem észleltünk. A családtagoknál elvégzett molekuláris genetikai vizsgálat az anyánál, valamint a 11 éves testvérnél a CF gén ΔF508-as mutációjára vonatkozóan heterozigóta állapotot igazolt.

Megbeszélés

A NASH elsősorban felnőttkorban fordul elő, kevés tanulmány foglalkozik gyermekkori esetekkel (7, 17). A felnőttkori cryptogen cirrhosisok jelentős része „kiégett" NASH következménye lehet (7, 18, 27).

A NASH etiológiai tényezői a *2. táblázatban* láthatók. Ezek közül a bemutatott esetben a bakteriális vékonybél-kontamináció lehetőségét laktóz-H^2 kilégzési teszt segítségével zártuk ki. Az orális glukóztolerancia teszt kóros eltérést nem mutatott. A betegnél elvégzett szérumlipid-meghatározás a 90-es percentilis értéket meghaladó koleszterin-, triglicerid- és apo-B-szintet igazolt. Hasonló dyslipidaemiát találtunk a két testvérnél és az apánál is. A testvéreknél a zsíranyagcsere tartósan fennálló zavarára utalt a részleges zsírmájra jellemző ultrahangos morfológia jelenléte. A fentiek alapján a betegnél familiáris kombinált hyperlipidaemia diagnózisát állapítottuk meg.

A beteg kisdedkora óta túlsúlyos. A zsírmáj gyakorisága a kövér betegekben 68–94%. Az ismertetett esetben az emelkedett transzaminázérték – mely nem feltétlen velejárója a steatosis hepatisnak – volt az, amelynek kapcsán a zsírmájra fény derült.

2. táblázat: A NASH etiológiai tényezői

Obesitas	Parenteralis táplálás
2-es típusú DM és hyperlipidaemia	Bakteriális vékonybél-kontamináció
Jejunoilealis bypass	Gyógyszerek
Adolescens kor	Gyors fogyás
Hyperalimentatio	Protein-energia malnutritio

DM = diabetes mellitus

Az alkoholos és a nem alkoholos steatohepatitis patomechanizmusában három tényező játszik szerepet: 1. oxidatív stressz, ill. lipidperoxidáció; 2. endotoxin által mediált citokinkibocsátás; 3. zsírsav- és/vagy szénhidrát-metabolizmus zavara/inzulinrezisztencia (7, 8, 18).

A NASH létrejöttében valamilyen hajlamosító etiológiai tényezőn, azaz „első csapás"-on (3. pont) kívül egy ún. „második csapás"-ra (1. és 2. pont) is szükség van ahhoz, hogy a steatosis mellett gyulladás, necrosis, fibrosis és így NASH jöjjön létre. Az utóbbi lehet oxidatív stressz vagy endotoxinmediált citokinkibocsátás. Ez a steatohepatitis keletkezésének „kétlépcsős" modellje (7, 9).

Az ismertetett betegnél az „első lépcső"-t a familiáris kombinált hyperlipidaemia és a CF gén ΔF508-as mutációjára vonatkozó heterozigóta állapot, mint genetikai hajlam jelentette, amely zsírmáj kialakulásához vezetett. A kórkép klinikai és szövettani meg-

jelenését „második lépcső"-ként gyorsította és súlyosbította az exogén tényezők által kiváltott elhízás, valamint a pubertáskorral együtt járó hyperinsulinismus.

A lipidperoxidáció és a steatosis súlyossága között egyértelmű összefüggés van (8, 16). A „második lépcső"-ben szereplő etiológiai tényezők *(2. táblázat)* egy része (gyors fogyás, bypassműtét, diabetes mellitus) a zsírsavak és ketonok májbeli koncentrációjának növelése, míg más része (gyógyszerek) az oxidatív stressz fokozása útján eredményezi a steatohepatitis progresszióját (9). Krónikus endotoxaemiában fokozódik a citokinek, elsősorban a TNFα kibocsátása (8, 33). Elhízott betegekben hepaticus macrophagdysfunctio figyelhető meg, amely fokozza a májsejtek szenzitivitását az endotoxinok károsító hatása iránt (18, 27).

A májban felhalmozódó szabad zsírsavak és ketonok indukálják a CYP2E1-et, amely szintén növeli az oxidatív stressz iránti fogékonyságot (7, 9, 31, 32). Ugyanakkor telítődik a mitochondrialis β-oxidáció, fokozódik a peroxysomalis β-oxidáció. Hidrogén-peroxid keletkezik, amelyből vas jelenlétében reaktív hidroxilgyökök jönnek létre (7, 9, 18, 28). Ezzel magyarázható, hogy a HFE gén mutációja, amely gyakori NASH betegekben, a fokozott hepaticus vasraktározás és az emelkedett szérumferritinszint révén, steatohepatitisre hajlamosít (9, 17, 27). A betegnél a HFE gén C282Y és H63D mutációjának jelenlétét kizártuk.

A fenotípustól függően az α_1-antitripszin szérumszintje lehet csökkent, és így nem megfelelő a különböző okokból aktiválódó proteolitikus folyamatok gátlásához. Ennek eredményeként fiatal életkorban súlyos májkárosodás alakulhat ki. A betegnél a normális α_1-antitripszin-szint mellett elvégzett fenotipizálás során mutációt igazolni nem sikerült. A máj zsíros degenerációjára hajlamosító genetikai tényezők között külön említést érdemel a CF gén mutációjának jelenléte vagy hiánya. Számos tanulmány igazolta, hogy nincs szignifikáns különbség a májbetegség prevalenciájában a homo- és heterozigóták között (10, 13, 19, 22). A májbetegség kialakulásában azonban a CF locuson kívüli gének és nem genetikai faktorok is szerepet játszanak. A CF-ban fellépő májbetegségben a májsejtmembrán antigénjei ellen irányuló abnormális immunválasz lép fel, amely hozzájárul a májkárosodás progressziójához (13). Ezt az immunválaszt a meglevő genetikai hajlam alapján környezeti tényezők válthatják ki (10, 13). CF-ban csökkent a plazma antioxidánsszintje is, amely szintén növeli a lipidperoxidáció iránti fogékonyságot (26). A bemutatott beteg a ΔF508-as mutációra nézve heterozigótának bizonyult (1). A genetikai hajlamosító tényezők jelenléte alapján tehát fokozottan veszélyeztetett a zsírmáj súlyosabb formában történő megjelenésére.

A szénhidrát-metabolizmus zavara is fontos szerepet játszik a gyermekkori NASH patogenezisében *(4. ábra)*. A hyperinsulinaemia a pubertáskor jellemzője, de a kövér gyerekeknek általában már praeadolescens korban magasabb az inzulinszintje, inzulinrezisztencia miatt (2). Ez utóbbi szerepére utal a NASH gyakori társulása kövérséggel, 2-es típusú cukorbetegséggel és dyslipidaemiával (7, 12, 21). A NASH az inzulinrezisztencia szindróma egyik összetevőjének tekinthető (5, 12, 25, 27, 28). Esetünkben is emelkedett éhgyomri inzulinszintet igazoltunk.



4. ábra: A szénhidrát metabolizmus zavarának szerepe a gyermekkori NASH patogenezisében (25)

A NASH egyik stádiuma sem különíthető el hisztológiailag az alkohol által indukált májbetegségtől (7, 8, 11, 23, 27). Nincs egyértelmű összefüggés a klinikai tünetek, a májfunkció eltérései és a hisztológiai kép súlyossága között (18). A NASH-ben észlelhető kórszövettani eltérések osztályozása a *3. táblázatban* látható. A NASH diagnózisa hisztopatológiai elváltozásokon alapul, de ki kell zárni az alkoholizmust és a krónikus májbetegség egyéb okait (7, 18). Esetünkben a máj hisztológiai képe vegyes típusú steatosist igazolt, hepatitis, fibrosis és cirrhosis jelei nélkül. A zsírmájnak ez a szövettani formája a gyors és súlyos fokú lipidfelhalmozódás megnyilvánulása. Az alkohol etiológiai szerepét az anamnézis és a laboratóriumi vizsgálatok (gamma-GT, MCV-érték normális, a de Ritis-index < 1) alapján zártuk ki.

Izolált zsírmáj esetén a prognózis kitűnő (4, 6, 7, 12, 18, 30). A NASH betegek egy részénél (egyesek szerint 20–30%-ánál) progresszív májbetegség alakul ki, melynek pontos oka nem ismert (16, 34).

A terápiás lehetőségek korlátozottak. Az ismertetett betegnél az irodalmi ajánlásoknak megfelelően (3, 15, 21, 24, 35) a fokozott és rendszeres fizikai ak-

3. táblázat: A NASH-ben észlelhető kórszövettani eltérések osztályozása (18, 30)

Stádium	Morfológia/Jellemzők	Osztályozás
Zsírmáj	macrovesicularis	Hepatocyták hány százaléka tartalmaz zsírt (fat score):
	microvesicularis	1 < 33% 2 33–66%
	kevert	3 66% <
Steatohepatitis	intraacinaris gyulladás	0–3 fokozat
	ballonszerű hepatocyták	0–3 fokozat
	Mallory-testek	0–3 fokozat
	májsejtnecrosis	0–3 fokozat
Fibrosis	pericellularis	0–3 fokozat
	perivenularis	0–3 fokozat
	cirrhosis	

tivitás mellett a bevitt energia 20–30%-át meg nem haladó mennyiségű zsírt tartalmazó, telítetlen zsírsavakban gazdag diétát alkalmaztunk. A súlyos fokú zsírmáj, a magas trigliceridszint és az időszakosan fellépő együttműködési problémák miatt gyógyszeres kezelésre kényszerültünk. A beteg 3 × 250 mg/nap ursodeoxycholsavat és naponta 600 mg gemfibrozilt kap, melyek kedvező hatásáról több tanulmány is beszámolt (7, 15, 18, 21, 27, 29). Mindezek mellett a szérumtranszamináz- és -lipidszintek jelentős csökkenését tudtuk elérni. A súlygyarapodás megállt, azonban fogyás nem következett be. A máj ultrahangképe az irodalmi adatoknak megfelelően az eltelt fél év alatt számottevően nem javult.

A bemutatott eset két fontos következtetésre hívja fel a figyelmet: Egyrészt izolált szérumtranszaminázszint-emelkedettség esetén különösen kövér, illetve túlsúlyos betegnél a zsírmáj lehetőségére gondolni kell, másrészt súlyos fokú steatosis hepatis hátterében fel kell, hogy merüljön több társuló etiológiai tényező szerepe is.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki Gervain Judit dr.-nak (Fejér Megyei Szent György Kórház I. Belgyógyászati Osztály) a májbiopszia, a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika Nephrológiai Laboratóriumának, a Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinika Citogenetikai Laboratóriumának, a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézete Genetikai és Biokémiai Laboratóriumának a genetikai vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM: *Agrons, G. A., Corse, W. R., Markowitz, R. I. és mtsai:* Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: Radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics, 1996, *16,* 871-893. – 2. *Amiel, S. A., Caprio, S., Sherwin, R. S. és mtsai:* Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, *72,* 277-282. – 3. *Bar-Or, O.:* Gyermek- és serdülőkori elhízás, testmozgás, életmód-változtatás. Orvostovábbképző Szemle, 2001, *2,* 92-99. – 4. *Berkow, R., Fletcher, A. J.:* MSD Orvosi Kézikönyv (The Merck Manual) magyar kiadása. Melania Kiadó Kft., Budapest, 1994, 888-890. old. – 5. *Caprio, S., Bronson, M., Sherwin, R. S. és mtsai:* Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in preadolescent obese children. Diabetologia, 1996, *39,* 1489-1497. – 6. *Clain, D. J., Lefkowitch, J. H.:* Fatty liver disease in morbid obesity. Gastroenterol. Clin. North Am., 1987, *16,* 239-252. – 7. *Day, C. P., James, O. F., W.:* Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. Lancet, 1999, *353,* 1634-1636. – 8. *Day, C. P., James, O. F. W.:* Hepatic steatosis: Innocent bystander or guilty party? Hepatology, 1998, *27,* 1463-1466. – 9. *Day, C. P., James, O. F. W.:* Steatohepatitis: A tale of two „hits"? Gastroenterology, 1998, *114,* 842-845. – 10. *De Arce, M., O'Brien, S., Hegarty, J. és mtsai:* Deletion ΔF508 and clinical expression of cystic fibrosis-related liver disease. Clin. Genet., 1992, *41,* 271-272. – 11. *Diehl, A. M., Goodman, Z., Ishak, K. G.:* Alcohollike liver disease in nonalcoholics. Gastroenterology, 1988, *95,* 1056-1062. – 12. *Dixon, J. B., Bhathal, P. S., O'Brien, P. E.:* Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology, 2001, 121, 91-100. – 13. *Duthie, A., Doherty, D. G., Williams, C. és mtsai:* Genotype analysis for ΔF508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. Hepatology, 1992, *15,* 660-664. – 14. *Fehér J., Lengyel G.:* Hepatológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 97-98. old. – 15. *Grundy, S. M.:* A koleszterinszint rendezése nagy rizikójú, szív betegségben nem szenvedő betegeknél. Orvostovábbképző Szemle, 1999, *2,* 100-110. – 16. *Hamilton, A., Yang, S. Q., Lin, H. Z. és mtsai:* Steatosis enhances endotoxin- induced liver injury. Hepatology, 1996, *24,* 311A. – 17. *Höhler, T., Gerken, G.:* Genetische Hämochromatose und das HFE-Gen: von der Molekulargenetik zur klinischen Diagnostik. Z. Gastroenterol., 2000, *38,* 509-515. – 18. *James, O. F. W., Day, C. P.:* Non- alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. J. Hepatol., 1998, *29,* 495-501. – 19. *Johansen, H. K., Nir, M., Hqiby, N. és mtsai:* Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for ΔF508 mutation. Lancet, 1991, *337,* 631-634. – 20. *Kinugasa, A., Tsunamoto, K., Furukawa, N. és mtsai:* Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1984, *3,* 408-414. – 21. *Laurin, J., Lindor, K. D., Crippin, J. S. és mtsai:* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. Hepatology, 1996, *23,* 1464-1467. – 22. *Lindblad, A., Glaumann, H., Strandvik, B.:* Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology, 1999, *30,* 1151-1158. – 23. *Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B. és mtsa:* Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo. Clin. Proc., 1980, *55,* 434-438. – 24. *Miller, M.:* Figyeljünk jobban a trigliceridekre! Orvostovábbképző Szemle, 2000, *2,* 140-150. – 25. *Palmer, M., Schaffner, F.:* Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology, 1990, *99,* 1408-1413. – 26. *Portal, B. C., Richard, M. J., Faure, H. S. és mtsai:* Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. Am. J. Clin. Nutr., 1995, *61,* 843-847. – 27. *Rashid, M., Roberts, E., A.:* Nonalcoholic steatohepatitis in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2000, *30,* 48-53. – 28. *Sanyal, A. J., Campbell-Sargent, C., Mirshahi, F. és mtsai:* Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology, 2001, *120,* 1183-1192. – 29. *Strandvik, B., Lindblad, A.:* Cystic fibrosis. Is treatmant with ursodeoxycholic acid of value? Gastroenterology, 1994, *29,* 65-67. – 30. *Teli, M. R., James, O. F. W., Burt, A. D. és mtsai:* The natural hystory of nonalcoholic fatty liver: a follow- up study. Hepatology, 1995, *22,* 1714-1719. – 31. *Weltman, M. D., Farrel, G. C., Hall, P. és mtsai:* Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1998, *27,* 128-133. – 32. *Weltman, M. D., Liddle, C. Farrell, G. C.:* Evidence that oxidative stress plays a role in steatohepatitis produced in rat nutritional model. Hepatology, 1996, *24,* 240A. – 33. *Yang, S. Q., Lin, H. Z., Lane, M. D. és mtsai:* Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. Proc. Natl. Acad. Sci., 1997, *94,* 2557-2562. – 34. *Younossi, Z. M., Matteoni, C. A., Gramlich, T. és mtsai:* Patient characteristics predicting cirrhosis and death in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1998, *28,* 303A. – 35. *Varró, V.:* Gastroenterologia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1997, 486-487.

(Tokodi István dr., *Székesfehérvár,* Donát u. 123/A. 8000)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

A 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, szövődményeit.

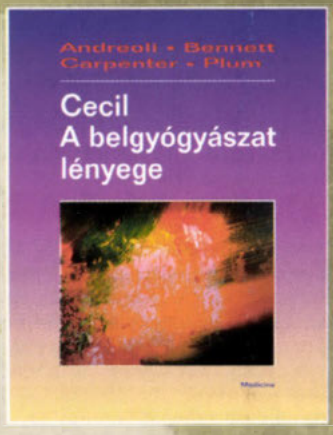
Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

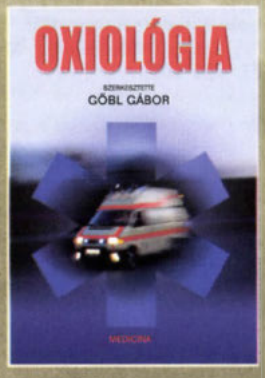
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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





Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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

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

Pál Jakab (1863–1936)

A világhírű II. bécsi orvosiskola egyik utolsó belgyógyásza volt, aki az érrendszerrel kapcsolatos vizsgálatai útján nemzetközi névre tett szert. Budapesten született és ott is érettségizett. Orvosi tanulmányait a bécsi egyetemen végezte, és 1886-ban avatták orvossá.

Első munkahelye prof. Stricker kísérleti patológiai intézete volt, ahol korán kitűnt tehetségével és szorgalmával. Új eljárást, illetve módszert talált fel az idegfonalak festésére, ami ma is használatos és az ő nevét viseli (Med. Jahrb. 1866, *I*, 619.). Patológiai munkássága csupán előképzés volt számára: 1888-ban az egyetem I. számú belgyógyászati osztályára lépett be mint második asszisztens, és ezen a helyen dolgozott 40 éven keresztül.

1891-ben már magántanári címet kapott. Értekezésének címe „Über Multiple-Neuritis" volt. Két év elmúltával, Standhartner, a primarius elhunyta után, Pál lett az osztály vezetője. Igazgatói állásban Pál volt a legfiatalabb orvos Bécsben. Mindössze 30 éves ekkor. 1897-ben feleségül vette Munk Szidónia írónőt. 1900-ban nevezeték ki rendkívüli tanárnak. Az első világháború idején a Reichsrat épületében elhelyezett háborús kórház belgyógyászatát vezette. A Vöröskereszt tüntette ki és 1916-ban „Hofrat" – „Udvari tanácsos" rangot kapott. A háború befejeztével 1922-ben nyilvános, rendes tanárrá nevezték ki Pál Jakabot.

1927-ben amerikai tanulmányútra indult, ahonnan visszatérve először kezelte az „anemia perniciosa" betegeit az akkoriban új májkészítménnyel. 1933-ban 70. születésnapján melegen ünnepelték kartársai, tanítványai és betegei. Abban az évben még két magyar származású nyugalmazott orvostanár élt Bécsben: a pozsonyi születésű Schlesinger Hermann, aki a III. számú Belgyógyászati klinika főorvosa volt, valamint a pesti Mannaberg Gyula, aki a Poliklinika belgyógyászatát vezette.

Pál zsidónak született, s a sors kegyes volt hozzá, mivel két évvel az Anschluss előtt távozott az élők sorából. 1936-ban két gyönyörű megemlékezés jelent meg róla a Wiener Medizinische és a Klinische Wochenschrift hasábjain tanítványai tollából.

Pál érdeklődött a belgyógyászat minden egyes problémája iránt, nevét azonban elsősorban az érbetegségekben végzett munkássága alapján őrzi az orvostudomány. Ő volt az első, aki beosztotta és ismertette a magas vérnyomás különböző fajtáit és okait. Ő mutatta ki, hogy vannak esetek, amikor a magas vérnyomás nincs összefüggésben az arteriosclerosissal, sem a vesék betegségeivel. Ennek megjelölésére vezette be az „essentielle, genuine Hypertonie" kifejezést. Az ő osztályán vezették be elsőnek a vérnyomás rendszeres vizsgálatát. Az érrendszer patológiájával kapcsolatban 1905-ben jelent meg első munkája „Gefässkrisen" címen, amit franciára is lefordítottak. 1907-ben újabb monográfia látott napvilágot Bécsben. „Paroxysmale Hochspannungsdyspnoe" címmel.

Munkásságának másik jelentős fejezete a gyógyszereléshez fűződik. Megszüntette a curare használatát és nagymértékben csökkentette a morphin használatát. Helyette gyakran ajánlotta az aspirin vagy pyramidon alkalmazását a fájdalmak csillapítására.

Pál ismertette és népszerűsítette először a papaverint, mint kitűnő görcsoldó szert. Óvakodott az új ismeretlen szerektől, de szorosan követte a farmakológia fejlődését. Paul Ehrlich személyes kérése alapján ő alkalmazta először Bécsben a salvarsan injekciót.

Pál 1921-ben fejezetet írt a kórházi ápolónővérek tankönyvébe „Grundzüge der allgemeinen Lehre von den Krankheiten" címen. Évtizedeken keresztül vizsgálta az erek izomzatának tónusát és kutatásainak eredménye volt az a könyv, ami „Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefässe" címen jelent meg 1934-ben.

Pál rendkívül pedáns és lelkiismeretes tudós volt. Pontosságot követelt munkatársaitól és arra nevelte a fiatalokat is. Pál orvosgenerációt képzett ki és iskolát alapított Bécsben. Kitűnő előadó volt és igen népszerű tanítványai körében. A legismertebb konziliáriusnak tartották, aki kartársaival szemben mindig kollegiális maradt.

Szerette az irodalmat és a művészetet. Széles műveltségű és igen jelentős orvostanár távozott vele.

IRODALOM: 1. *Bondi, S.:* Hofrat Prof. Dr. Pal, Wiener Klinische Wochenschrift, 1936, *30*, 746. 2. *Kagan, S.:* Jewish Medicine, Medico-Historical Press, Boston, 1952, 227. old. – 3. *Lesky E.:* Die Wiener Medizinische Schule im 19. Jahrhundert, Verlag Hermann Böhlaus Nachf. Graz-Köln, 1965, 550. old. – 4. Österreichisches Biographisches Lexicon, Wien, 1988, 1166. old. – 5. *Popper, I.:* Jakob Pal, Wiener Medizinische Wochenschrift, 1936, *30*, 842. – 6. Személyi lap: Archiv der Universität Wien, 1922.

Emed Alexander dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

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

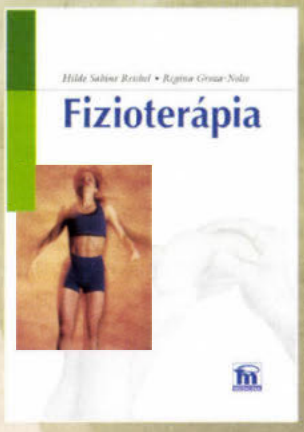
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

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



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



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővitett kiadás

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

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

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

Az Orvosi Hetilap 1930, *17*, 412-416.

A homoeopathiáról

Írta: Báró *Korányi Sándor* dr., egy. ny. r. tanár.*

Ha a homoeopathia problémájával foglalkozunk, akkor egyrészt ott áll előttünk megalapítójának, *Hahnemann*-nak emléke, emlék, melyhez elválaszthatatlanul hozzátartozik, mint háttér, az orvosi gyakorlatnak és tudománynak idestova másfél évszázad előtti állása, előttünk áll azonban a tan maga is, abban a formában, amelyben a régi háttérből kilépve, ma él. *Hahnemann* művét és a mai homoeopathiát több mint egy századdal megszületése után egy mértékkel mérni nem lehet és ezt igazságosan annál kevésbbé tehetjük, minél hívebbek maradtak mai követői mesterükhöz. *Hahnemann* 1755-ben született. Az orvosi gyakorlat még nem bontakozott ki abból a homályból, amelyben reáillettek Faustnak felőle husvét vasárnapi sétáján elmondott Wagnert csodálkozásba ejtő keserű szavai. Az orvosoknak még nem halt ki az a typusa, amely *Molière* halhatatlan „malade imaginaire"-jét gyötörte. Ebben a légkörben fordult el *Hahnemann* korának therapiájától és keresett gondolatot, amely rendet teremthetne a chaosban.

A tudós teremtő munkájában két utat követhet. Türelmesen, gondosan gyüjtheti a tényeket, azokat ellentmondásokat kerülő rendszerbe szedve. Mikor felőlük megalkotja velük összhangzásban álló gondolatait és gondolataiból is kiküszöböli az ellentmondásokat, tudományát úgy építi fel, ahogy azt *Mach* klasszikus definitiója kívánja. Ez az exakt tudományok fejlődésének fáradtságos, de biztos útja. Az a technika, amely ilyen tudomány eredményeit alkalmazza a gyakorlati életben, nem jut nagy tévedések veszélyébe. De ezen az úton csak lassan lehet haladni. Akit a génie ellenállhatatlan ereje hajt előre, vagy a szükség sietésre késztet, az más módszerrel is próbálkozik. Abból, amit tapasztal, benyomásokat merít. E benyomások sejtéseket, várakozásokat ébresztenek. Ezeket ideiglenesen hypothesisekként fogadja el és a belőlük levont következtetések vezetése mellett halad, hézagokat átugorva, a kész ismeretek felöl az ismeretlen felé. Ha előrelátása beválik, az intuitiónak neveztetik. Igy dolgozott például *Pasteur*. Ahhoz, hogy ez a módszer igazi eredményre és ne csalódásra vezessen, annak, aki követésére vállalkozik, csakugyan génienek kell lennie és bírnia kell azzal a képességgel is, hogy tényeket találva, amelyek hypothesisével ellentétben állanak, azt módosítsa, vagy ha kell, elejtse.

De a sietésre nemcsak a génie nyugtalansága késztet. Az élet sürgős követelései is kényszeríthetnek arra, hogy a lassu, de biztos haladás útjának megröviditésére törekedve, próbálkozzunk és hypothesisek vezetése mellett keressünk új tényeket, módokat. Erre sokszor kényszerül az orvos, akinek betegein segíteni kell akkor is, ha munkájának terét nem müvelte még meg céljainak megfelelő módon és sikerrel az exakt kutatás. E kényszer hatása alatt cselekedve az orvost sok veszély környezi. Köztük a legnagyobb, hogy hypothesisét, ha az néhány esetben látszólag bevált, nem ideiglenes és kétes értékű segítségnek, hanem igazságnak tekinti és azt, amit belőle levon, tovább alkalmazza, anélkül, hogy elfogulatlan bírálat tárgyává tenné, vagy tehetné eredményeit. Igy születtek meg a különböző orvosi iskolák, rendszerek, amelyek mindegyike mást vallott hasznosnak, igaznak.

Megteremtőik rendesen a fanatikus emberek közül valók voltak. *Hahnemann* ezeknek sorába tartozott. Megpróbálom gondolatmenetét néhány mondatba szorítani.

A betegség a tünetek összesége. Megszüntetésükkel a betegség meggyógyul. Betegségeken kívül tünetekre vezet a gyógyszerek alkalmazása is. A gyógyszertünet a természetessel vagy egyezik, vagy annak ellenkezője. Tehát a gyógyításnak két egymással ellentétes elve képzelhető el. A betegség vagy olyan gyógyszerrel gyógyítható, amely a betegség tüneteivel ellentéteseket létesít – contraria contrariis –, így dolgozik az allopathia –, vagy olyan gyógyszer gyógyítja meg a betegséget, amely a természetes tünetekhez hasonló mesterségeseket okoz: similia similibus. Ez a homoeopathiának módszere. A két lehetőség közül igaz csak az egyik lehet. Azok egymást kizárják. *Hahnemann* választását a kettő között egy kísérlet döntötte el. Naponta 1/2 uncia chinaport vett be. Rosszul lett és úgy érezte, hogy rosszulléte váltólázhoz hasonló. Véletlen volt-e e találkozás, vagy téves volt-e érzéseinek értelmezése, nem dönthető el. *Hahnemann* benyomásából levonta a következtetést. A chinapor egészséges emberen váltólázhoz hasonló állapotot okoz. A váltólázban szenvedőt meggyógyítja. Tehát a similia similibus curantur a megváltó gondolat. Ez volt, mint ő mondja, a homoeopathia hajnalhasadása.

Az észlelet, vagy értelmezés hamis. Az általánosítás merész volna akkor is, ha helyes volna az észlelet és értelmezés. De *Hahnemann* csalhatatlannak tartja tételét. Belőle folyik minden egyéb. A gyógyszerhatások egészséges emberen tanulmányozandók. Minden betegségnek az a legértékesebb gyógyszere, amely annak tüneti képéhez leghasonlóbb mesterséges betegségre vezet. Az általa előidézett mesterséges tünetek a hozzájuk hasonló természeteseket erősebbekké teszik. Tehát a gyógyulást átmenetileg a betegség súlyosabbá válása előzi meg. A súlyosbbodást követő javulásból folyik, hogy az erősebb tünet a gyöngébbet kioltja. A tünetek túlságos fokozása azonban káros is lehet. Kár származhatik abból is, hogy nagy és kis gyógyszerhatások ellentétesek. A káros hatás megelőzése kis dosisok adásával érhető el. Kis dosisok adandók azért is, mert a betegség a gyógyszerek iránti érzékenységet fokozza. De kis dosisok adására vezet különösen a következő megfontolás. Ugy a természetes, mint a gyógyszerek által előidézett mesterséges betegségek immaterialisak, „geistig", dynamikus természetűek. A gyógyító erőt a gyógyszer anyagából ki kell szabadítani. Annak módja, ha a gyógyszer cseppfolyós, a higítás borszesszel és a rázás, ha por, keverés és dörzsölés tejcukorral. Csak a cseppfolyós gyógyszer készítését vázolom. A poralakué, az alkohol helyettesítésétől tejcukorral eltekintve, elvben hasonló.

* 1930. február 14-én, a budapesti Orvostanhallgatók Segélyegylete Önképző Szakosztályi ülésén tartott előadás nyomán.

Egy csepp friss növénykivonat 99 csepp borszesszel tizszer összerázva az első centesimális higítás. Egy csepp ebből 99 csepp borszesszel a második – így tovább a harmincadik higításig, vagy esetleg tovább is. Így járva el, a harmincadik higítás concentratióját a borszeszben tört fejezi ki, amelynek nevezőjében 60 nulla sorakozik egymásután. A decimális higításoknak megfelelő törtek nevezőjében a nullák száma, a centesimálisoknak fele.

Lássuk egy példa kapcsán, hogyan épült fel *Hahnemann* therapiája. Lycopodium bevevése után egészséges emberen 891 tünetet észlelt. Vannak gyógyszerek, melyek tüneteinek száma jóval ezren felül is emelkedik. A lycopodium tünetei közé tartoznak pl. szédülés meleg szobában (a 23. napon!), szavak elcserélése (körte helyett szilva), a bal arcfélen és az orron szeplőfoltok jelentkeznek. Sétaközben orrvérzés. A víz édesen izlik. Coitus alatt elalvás és az ejaculatio elmaradása stb., stb. A hatás elhúzódik akár heteken keresztül is. A betegségeknek *Hahnemann* 10.000-nél több tünetét ismeri. Meghatározza a gyógyszeres és a természetes tünetconstellatiókat, összeválogatva a hasonlókat, a betegségek gyógyszereit megtalálja. Így kerül ki, hogy a lycopodium nagyon sok egyéb között jó olyan betegségek ellen, amelyek tünetei közt szédülés, fejfájás, szeplő, orrvérzés szerepelnek, de ezeken kívül használ a lycopodium nagyot hallás, farkaséhség, étvágytalanság, székrekedés, vizelési inger, fluor albus, sőt rossz álmok ellen is. Kénnel gyógyítható pl. a félénkség, a vallásos fixa idea, a rövidlátás, a fogfájás, a vérköpés és a végbélelőesés. Phosphor segít lágyéksérvben, aranyérben, galandféregben és fokozott nemi ingerben szenvedőkön is és így tovább.

Lássuk mit mond egy mai homoeopatha, *Royal*, akinek könyvét *Balzli* 1926-ban fordította németre. A lycopodium adható idült májcirrhosis, székrekedés, viszketés, étvágytalanság, flatulencia, májcirrhosis által okozott hasvízkór, hugykő, cystitis, Bright-kór, fiatal nő öreg férjének impotentiája, diphtheria, typhus stb., stb. esetciben. Sőt a konyhasó is hatalmas gyógyszer 30-adik, sőt sokkal nagyobb centesimális dilutióban is. Gyógyít szomorú, síránkozó hangulatot, melancholiát, hysteriát, méhsüllyedés által okozott fájdalmakat, herpest, purpura haemorrhagicát stb., stb. Nem folytatom.

Ezt olvasva, csodálkozva kérdezhetjük, hogyan hódíthatott a homoeopathia *Hahnemann* korában és hogyan lehetnek hívei ma is? És mindenek fölött, hogyan egyeztethető össze pharmakologiája azzal, hogy *Hahnemann* kétségtelenül a nagy képességű orvosok sorába tartozott?

Hahnemann korában a physiologia tudományos korszakának legelején tartott és a pathologia fejlődésének még ennél is sokkal primitivebb stádiumát élte. Igaz, hogy *Morgagni* már megírta könyvét „de sedibus morborum", de a kórboncani elváltozások felől még olyanok voltak a fogalmak, hogy *Hahnemann* jóhiszeműségét nem kell kétségbevonnunk, mikor azokat az allopathák gyógyeljárásainak tulajdonította. *Auenbrugger* és *Laennec* diagnosztikája még nem volt felhasználható rejtett elváltozások felismerésére. Tünetekként csak olyan jelek szerepeltek, amelyeket a beteg panaszaiból és olyan vizsgálatából lehetett felismerni, amelynek technikája a laikus betegészlelésétől alig különbözött. A nosographiában felületes hasonlatosságok alapján igen különböző betegségek kerültek egy cím alá és ugyanazon betegségek megjelenési formájuk szerint szétosztva a nosographia rendszerében több felé szóródtak szét. A prognosis terén teljes a bizonytalanság. A pharmakologia chaos. Experimentális alapja nincs. Gyógyszerek hatásának ellenőrzésére úgy az exakt, mint a statisztikai módszerek hiányzanak. És mindenek fölött hiányzik az orvosok körében a gondolkozásnak azon iskolázottsága, amelyet csak az exakt tudományok művelése közben lehet megszerezni. Ezen iskolázottságot és az eredmények igazi ellenőrzésének megbízható technikáját nélkülözve, a therápia terén még *Hippokrates* is naiv volt és elhihette azt, hogy a fogamzást elősegíti a galambnak, méhdaganatokat eltüntethet a bikának epéje és epilepsiát szamárhussal lehet gyógyítani.

De *Hahnemann* nagy gyakorlati sikerét tisztán naivságból és elvakultsággal megmagyarázni mégsem lehet. Abban nem kételkedhetünk, hogy a beteg, akit orvosának sokszor brutális módszereitől megszabadított *Hahnemann*, akinek okos tanácsokat adott a követendő diaetát és életmódot illetőleg, jobban érezte magát, mint mikor nyakra-főre hánytatták, laxálták, erét vágták és rőfös recepteken rendeltek neki értelmetlen kotyvalékot. Kérdés csak az maradt, hogy *Hahnemann* jobb eredményeiben része volt-e a homoepathikus patikának is, vagy azok egyszerűen annak voltak köszönhetők, amit a szokásos therapia eszközeiből elhagyott. Ennek tisztázásához az kellett volna, hogy a homoeopathia gyógyszereivel kezelt betegeken elért eredményeket gyógyszerek nélkül kezelteken elértekkel hasonlítsák össze. De ha jobban meg is tették volna e kísérletet azok, akik itt-ott próbálkoztak vele, menetének exakt ellenőrzésére hiányzott volna a methodika és nem kételkedem abban, hogy még exakt methodikával végrehajtott ellenőrzés is azt mutatta volna, hogy *Hahnemann* orvosságai javítják az eredményeket.

Negyven év előtt híres intézet volt *Bernheim* klinikája Nancyban. Ott töltöttem két hetet és csodákat láttam. *Bernheim* egyik betege székrekedésről, a másik álmatlanságról, a harmadik fájdalmakról panaszkodott és így tovább. *Bernheim* részletesen kikérdezte őket, behatóan foglalkozott panaszaikkal, azután egy pohár vizet adott nekik azzal, hogy abban foglaltatik gyógyszerük. A székrekedésben szenvedő fölkelt ágyából és sietett székét üríteni, az álmatlan a következő éjjel jól aludt és még polyarithritis rheumatica acutában szenvedő beteget is láttam, aki *Bernheim* gyógyszerével nagyon meg volt elégedve. Néha *Bernheim* még vizet sem öntött poharába. A beteg, akinek odaadta, nagyokat nyelt az üres pohárból és az orvosság hatott. *Bernheim* a tudatos éber suggestiónak utolérhetetlen mestere volt, klinikája iskola, amelyben egyik beteg a másikon látta azt, hogy az ő orvosságának a hatásossága mekkora. A világháború alatt a frontokon sok ember idegrendszere roppant össze az átélt borzalmak között. Az egyiknek szava állt el, a másiknak lábai bénultak meg és így tovább. Mikor az ilyen betegeket összegyüjtötték frontmögötti kórházakban, könnyű volt közöttük a *Bernheim*éhez hasonló iskolát teremteni. Rózsahegyen egyetlenegy villamozás után a néma szavalt, a béna kiszaladt a szobából és mikor ezt hallották, látták azok, akik kezelésre vártak, tudták, hogy e kezelésnek sikere lesz és az megjött annak ellenére is, hogy bekövetkezése megnyitotta az utat vissza a front felé.

Képzeljék el azt, hogy *Bernheim Hahnemann* korában él. Fogalma sincs, mint ahogy abban az időben nem is lehet, suggestióról, de ő maga nagyon suggestiv egyéniség. Fanatikusan hisz abban, hogy a gyógyszer, amelyet theoretikus megfontolások alapján betegeinek ad, hatásos és fanatikus hitét betegeibe oltja. A bekövetkező siker vajjon nem erősítette volna-e meg supponált tévedéseiben? De e kérdésre igennel felelve, *Hahnemann* problémájával még végezni nem lehet. Vajjon mind az tévedés volt-e, amit tanított?

Thermális fürdőben chronikus arthritisek fájdalmassága, duzzanata nő. Az exacerbatio még feltünőbb tej- vagy kénbefecskendezés után. Az exacerbatiót javulás váltja fel. Higany, jód, salvarsán, bismut által előidézett gyógyulást a syphilises localisatiókban exacerbatio, *Herxheimer*-féle reactió, készítheti elő. Tuberculin jó hatását lupusra, más tuberculosis-localisatiókra, gócreactio előzi meg és így tovább. Vajjon nem igazolásai-e ezek az észleletek *Hahnemann* azon állításainak, hogy a gyógyszeres gyógyulást a betegség muló súlyosbbodása indítja meg. E kérdés jogosult marad annak ellenére is, hogy reá a választ nem homoeopathikus gyógyszerek és dosisok alkalmazása adta meg és hogy egészséges em-

beren thermálfürdő, tej, kéninjectió arthritishez, higany, jód, salvarsan, bismut syphilishez és tuberculin tuberculosishoz hasonló tüneteket nem okoz. Ebből csak annak szüksége következik, hogy *Hahnemann* követelését, amely szerint a gyógyszerhatás egészséges emberen tanulmányozandó, úgy kell módosítanunk, hogy annak beteg emberen kell megtörténnie. Akkor pedig a similia similibus is módosul: gyógyíthatólag hathat az olyan gyógyszer, amely a betegség tüneteit átmenetileg fokozza. Ez már nem *Hahnemann*, de tanából valami és melyik tan dicsekedhetnék azzal, hogy 140 év rajta semmit nem változtatott?

Tuberculin nem hat egészséges emberre mérgezőleg. Tuberculosisban szenvedőben tuberculin milligrammjának igen kis tört része nagy reactiót vált ki. Lázellenes szer pharmakologikus dosisa lázas beteg hőmérsékét leszállítja, láztalanéra hatástalan. Digitalis mérsékelt dosisa nem hat az ép, de nagyon hat a kóros szívműködésre. Nem igazolásai-e e tények *Hahnemann* azon állításának, hogy betegség a gyógyszer iránti érzékenységet fokozza?

Kis tuberculindosis elősegítheti a tuberculosis gyógyulását, nagy a tuberculosis rohamos lefolyását indítja meg. Kis jóddosis kitünő gyógyszere a thyretoxikosisnak, nagy jódbasedowot okozhat. Kis, ismételt vérelvonások javíthatják a vérképzést, nagyok következménye anaemia. Kis radium-, röntgendosisok burjánzásra ingerlik a carcinomasejteket, nagyok megölik. Kis radium-, röntgen- és benzoldosisok szaporítják a leukaemiásnak fehér vérsejtjeit, nagyok kevesbítik. Kis benzoldosisok a vérképzés leghatalmasabb serkentői és még az ép ember vörös vérsejtjeit is milliókkal szaporíthatják, nagyok súlyos anaemiát okoznak, stb. Nem igazolásai-e e tények az *Arndt–Schulz*-féle tételnek, amely *Hahnemann* felfogásával egyezik és amely szerint kis és nagy dosisok hatása ellenkező?

Nem csoda, hogy e felsorolt néhány példa, amelyeket könnyen lehetne másokkal is megtoldani, a homoeopathia híveit új remény mámorával tölti el. Elismerhetjük felőlük azt, hogy *Hahnemann* intuitiv tehetségének bizonyítékai. De a homoeopathia a gyógyításnak egységes rendszere, amely eredeti technikájához ragaszkodik és ma nem az a kérdés, mekkora volt *Hahnemann* tehetsége, mi volt tanának jelentősége a multban és mit sejtett előre, hanem az, hogy megáll-e tana és technikája ma is? Mert a homoeopathia vagy egységes, átfogó rendszer marad, vagy megbukik és a praxisban fennmaradása pharmakologiájának épségben tartásához kötött.

A gyógyszeres reactiókat követő javulásokat lehetne olyan tételben összefoglalni, amely, bár módosítva, *Hahnemann* alapgondolatából valamit fenntartana. De a similia similibus curantur még ilyen módosításban sem általánosítható. A diphtheria és a tetanustoxinnak a megfelelő antitoxin az ellenszere. A malária chinintherápiájára, a syphilis, a recurrens, az afrikai álomkór stb. specifikus therápiájára a contraria contrariis volna alkalmazható. De a therapia legtöbb eszközének sem egyik, sem másik jelszó nem felel meg és similia similibus még tüneteket is csak kivételesen gyógyíthatunk. Lázokozó szereknek lázcsillapító hatása nincs. Fájdalomcsillapítóink egészséges embernek fájdalmat nem okoznak. Álomhozóink nem teszik őt álmatlanná és így tovább. Néhány gyógyszer kis és nagy dosisának hatása ellenkező. De a legtöbb nem viselkedik az *Arndt–Schulz*-féle „törvény" szerint. Egyszóval *Hahnemann* „axiomáinak" megfelelő tényeket ugyan találtak – közülük egyet sem homoeopathia ismertetett – de e tények isoláltak maradtak és azért igazi axiomákká *Hahnemann* tételeit nem tehetik. E tények nem homoeopathikus gyógyszerhatások után észlelhetők és így a homoeopathikus pharmakologiának sem igazolásai. Korlátolt érvényű tételekre pedig egységes, átfogó rendszert alapítani, eszközökkel, amelyek hatóképessége bebizonyítva nincs, a rendszernek megfelelő hatékony therapiát csinálni nem lehet. És meg kell fontolni azt, hogy számos tény a contraria contrariisnak felel meg. Ha az előbbiek a homoeopathia igazolásai, akkor az utóbbiak éppen úgy igazolásai az allopathiának. Pedig vagy az egyik, vagy a másik igaz az egymást kizáró tanok közül – vagy mind a kettő tévedés. De ha *Hahnemann* axiomái nem axiomák, orvosságai mégis hatásosak lehetnének és kritikájukat a tanétól, amelyből alkalmazásuk származott, el kell különíteni.

Mit szólhatunk ahhoz, hogy a homoeopathia egyformán méri pl. a belladonna, az aconitum, a konyhasó stb. dosisait, Hát anyagok, amelyek centigrammokban, vagy milligrammokban mérgesek és olyanok, amelyek dekagrammokban sem mérgesek, egyformán tartalmazhatják-e a gyógyító erőt? De lássuk, mennyi jut heves mérgekből, vagy konyhasóból a homoeopathia orvosságaiba. Hatvan nullával ékeskedő törtet fogalommal összekötni nem tudunk. De fordítsuk meg a dolgot. Mennyi hígító folyadék kellene ismert mennyiségű gyógyszerhez, hogy az *Hahnemann* magas higitásában jusson kezünkbe? Keverjünk el egy köbmilliméter növényextractumot akkora borszeszmennyiséggel, amekkora a föld térfogatáéval egyenlő ürtartalmú hordót töltenek meg. Vegyünk ki egyenletes elkeverés után e dilutióból ismét egy köbmilliméter és keverjük el ismét ugyanannyi borszesszel. Akkor a gyógyszerkivonat concentratiója e második higításban *Hahnemann* 30. higításáét éri el és ezzel megnedvesített kölesnyi tejcukorgolyócskákkal lehet gyógyítani! Az igazság kedvéért hozzáteszem, hogy a számítás eredménye az igazságtól 8, de csak 8%-kal különbözik. Egy másik számítás *homoeopathiától, Schlegeltől származik*. Könyve 1925-ben jelent meg. A *Loschmidt*-féle szám alapján kiszámítható, hogy a 24. higításon túl nem jut phosphornak egyetlen atomja sem a homoeopatha által rendelt phosphordilutióba és ő 30. centesimalis higítással is dolgozik. De *Schlegel* szerint a phosphorból úgy is kitünő gyógyszer készül, amiből következik, hogy az anyag eltünése után megmaradnak benne a ...„richtende Kräfte". Hogy mik ezek az irányító erők, hogyan maradnak ott az eltünt anyagtól függetlenül, talány. *Schlegel* is elismeri, hogy e magyarázat hypothesis, de ez a hypothesis az ellenmondás megoldására szerinte „bleibt der einzige Ausweg". A másikat nem látja, mert a másik az, hogy a homoeopathák pharmakologiája megbukott, ha ugyan gyógyeredményeik nem a physika atomtanát döntik romba. Pompásabb példája annak, amit *Bleuler* autistikus gondolkozásnak nevez, el sem képzelhető. Valamit óhajtunk és azért hisszük. Hiszünk, tehát az a valami létezik. Tények ellentmondása a hittel csak látszólagos lehet és legföljebb a magyarázat hiányzik, amely a látszólagos ellentmondást kiküszöbölheti, de a hit változatlanul megmarad.

Hahnemann-nak tehát igaza volt. A gyógyanyagból orvosságában csak az immaterialis gyógyító erő marad. Csak abban tévedett, hogy úgy hitte, az a feldolgozott anyagból származik, mikor pedig valójában forrása attól függetlenül a vele összekötött gondolat, a suggestio.

De vannak „egészen objektiv" emberek, akik fölvetik a kérdést, nem rejlik-e *Hahnemann* orvosság készítési technikájában mégis valami, ami tudja az ég miféle physikai chemiai változásokat hozva létre az anyagban, új hatások létrehozására képes és ezek az egészen objektiv emberek itt-ott kísérleteznek, persze nem az anyagot végleg eltüntető dilutiókkal. Tegyük fel, hogy igazuk van és pl. a kén homoeopathikus adásmódja csakugyan meggyógyítja a furunculosist. Vajjon győzött-e ezzel a homoeopathia? Ne felejtsük el a therapia őstörténetét. Kuruzslók, csodatevés hírében álló emberek, ismeretlen eredetű babonák, néphitek a gyógyszereknek és gyógyeljárásoknak végtelenül tarka egyvelegét hordották össze évszázadokon és ezredeken keresztül. Sok haszontalanság között ebben az egyvelegben találták meg az orvosok többek között a vasat, a higanyt, az arzént, a ként, az ezüstöt, a meszet, az olmot, a féregüzőket, a kámfort, a valeriánát, a belladonnát, a junipersust, a secale cornutumot, a

rheumot, az aconitumot, a digitalist, a mákot, az ópiumot és így tovább. Ha átvehettük a kuruzslóktól a digitalist, miért ne próbálhatnánk meg, nem akad-e a homoeopathák gyógyszereinek kisebb dilutiói között is olyan, amelyet átvenni érdemes? Ha akadna, akkor teljesen elfogulatlanul járva el, tovább kellene vizsgálni azt, függ-e a hatás a dilutiótól, a dörzsöléstől és ha nem, fölírnánk e gyógyszert a hatásos rendkívül kis súly szerinti mennyiségben, mint ahogy felírjuk a jód minimalis dosisait a jódhiányból eredő golyva megelőzésére. Tegyük fel ezt, vagy akár azt is, hogy csakugyan kitünnék, hogy a hatásosság szempontjából fontos a higítás, a rázás, a dörzsölés. Vajjon megmentené-e ez magát a homoeopathiát?

A homoeopathák nem győzik emlegetni, hogy rendszerük egységes egész. Ha a kritika tüzéből csak egyik-másik gyógyszerük menekülne meg, akkor ez a rész belejutna az általános orvosi therapiába, de a homoeopathia önállóságának mégis vége volna. Vajjon nem volna-e a homoeopathák feladata, hogy legalább a részleges mentőmunkához hozzáfogjanak? Hiszen ők előre nem félhetnének attól, hogy a mentőmunka eredménye csak részleges lehetne és azt abban a meggyőződésben kezdenék meg, hogy a munka egész tanuk megvédésére kell, hogy vezessen, mert hitük tanukban megdönthetetlen. A mentőmunka számára kész methodikát bocsát rendelkezésükre az orvosi tudomány. A betegségnek hosszú sorát állatokon sikerült előidézni és a beteg emberen is beváló nem homoeopatha gyógyszerekkel meggyógyítani. Miért nem mutatják be e módszer szerint therapiájuk fölényét? A pharmakologia a gyógyszerhatások tanulmányozására exakt módszereket dolgozott ki. Ezek egy része beteg embereken is alkalmazható. Beteg embereken elért eredmények megállapítására szolgálnak az orvosi statisztika jól kidolgozott módszerei. Miért nem bizonyítják therapiájuk hatásosságát a homoeopathák ezekkel?

De még egy kérdést intézhetünk hozzájuk. A Johannes Müllerek, Claude Bernardok, Rokitanskyak, Virchowok, Pasteurök, Liebigek, Semmelweisok, Kochok, Behringek, Ehrlichek stb., stb. és a klinikusok hosszú sora, fölépítették az orvosi tudomány fényes modern épületét. Köztük nem volt egyetlenegy homoeopatha sem. Néhány évtized megajándékozta a szenvedőket az organotherapiával, a serumtherapiával, a passiv és aktiv immunisálások módszereivel, a chemotherapiával, a radiotherapiával, a therapiás diaetetikával stb. E nagy dolgok közül homoeopatha nevéhez nem fűződik egyetlen egy sem és az első és utolsó jelentékeny homoeopatha föllépése óta elmult 140 év!

Vajjon mi fosztja meg a homoeopathákat attól a képességtől, hogy az orvosi tudomány fejlesztésében a nem homoeopathákkal versenyezzenek? ők még ma is azt hiszik, hogy velük szemben az allopathák serege, a similia similibus-szal szemben a contraria contrariis áll! Tévedés, amely két egymástól nagyon távol álló gondolkodási módot elválasztó, áthidalhatatlan szakadék nem látásból származik. Homoeopathák és allopathák – ha ugyan voltak valaha igazi allopathák – sokkal lényegesebb dolgokban hasonlítanak egymáshoz, mint amilyen lényeges az ellentét közöttük. Homoeopathák és allopathák egyformán emberek, akik tudományban és praxisban a primán felállított, vagy hiányos megfigyelésekre alapított tételek vezetésére bizzák magukat és azokból, mint dogmákból vonják le következtetéseiket. Principium, axioma, dogma minden utat elzár, egyetlen egynek a kivételével. Tudományban ehhez hasonló jelentősége csak a természeti törvénynek lehet, amely *minden* körébe vágó tényt ellenmondás nélkül foglal össze. De a principium, axioma, dogma felállítása és a természeti törvény felismerése közt igen nagy a különbség. Az egyik, mint gondolat, az agynak többé-kevésbbé generatio spontanea-szülöttje. A másik a tények exakt és teljes ismeretéből kiinduló inductiónak eredménye. Azért az egyik az általa előírt úton kivül eső tények fölfedezésének akadálya, mert reá nézve létkérdés, hogy azokat a priori tagadja, míg a másik a kutatónak minden irányban szabad teret enged és fölfedezéseiből mint azoknak összefoglalása adódik. De természeti törvény birtokába csak olyan téren juthatunk, amelyen a tudomány munkája befejezéséhez ért. Azért nagyon kevés a tudomány olyan része, amely természeti törvények megállapításának lehetőségéig emelkedett. Az orvosi tudomány ettől végtelenül távol áll és azért, ha benne valaki axiomákat mer felállítani, biztos, hogy azok és a valóság között igen mélyreható ellentmondásoknak kell fennállniok. A homoeopathiával nem az allopathia áll szemben, hanem mind a kettővel szemben áll az axiomák által nem korlátozottan, szabadon kutató orvosi tudomány. Aki az orvosi tudomány fejlődését ismeri *Hahnemann* óta és ismeri fejlesztésének bevált technikáját, az nem kételkedhetik abban, hogy nem a homoeopathiának, hanem a szabadon kutató orvosi tudománynak álláspontja termékeny és azért a helyes. De ha ez így van, akkor a homoeopathia elintézett problémája helyett a másik áll előttünk. Hogyan lehet az, hogy még ma is vannak jóhiszemű homoeopatha orvosok?

Nyelvet tökéletesen, kevés kivételes nyelvtehetségű embertől eltekintve, csak gyermekkorban lehet elsajátítatni. A gondolkodás különböző módjainak teljes elsajátítására legalkalmasabb kor is ehhez hasonló módon határolt. Az ifjú kor végével a gondolkozási mód megállapodottá válik és azontúl nagyon kevéssé befolyásolhatóan a maga útján halad tovább. A természettudományok művelése elfogulatlan, objectiv gondolkozást kíván. Azt csak az éri el, akinek sikerül gondolkozását egyes veleszületett tulajdonságaitól megtisztítani. Ösztönszerűen hajlik mindenki arra, hogy egymásután következő eredmények között okos összefüggést keressen – post hoc ergo propter hoc –, hogy annak súlyát, jelentőségét nagyobbnak tartsa, ami vele hozzá közelállókkal történik, mint azét, aminek nem közvetlenül tanuja, hogy körének hagyományait, mesterének tanítását értékben másoké fölé helyezze és különösen nagy mértékben késztet mindenkit ösztöne arra, hogy azt, ami hitével, meggyőződésével egyezik, könnyebben meglássa, más szemmel nézze, más mértékkel mérje, annak bizonyító értékét nagyobbra becsülje, mint azét, mi hitével, meggyőződésével ellenkezik. Nagyon nehéz megszokni, megtanulni azt, hogy egyéni benyomásainkból szerzett és mestereinktől átvett meggyőződéseinket ellenállás nélkül módosítsuk vagy, ha kell, feladjuk, mihelyt tényekkel ellentétbe jutnak. A gondolkodás e tulajdonságai a primitiv emberéi, azért a nagy közönségéi is és, az intelligentia magas fokán, pártembereket nevelnek. Vannak terek, amelyeken helyükön vannak a pártemberek, terek, amelyeken pártok, iskolák közötti küzdelmek vagy compromissumok vezetnek előre. De annak, aki hivatásánál fogva a megalkuvást nem ismerő természettel áll szemben és természeti folyamatokat akar vezetni, gondolkozását e sajátságaitól minél tökéletesebben meg kell szabadítania. Erre, sajnos, a középiskola nagyon tökéletlenül tanít. Ezt megfelelő előkészület nélkül a klinikán, a beteg ágya mellett felmerülő rendkívül komplikált és nagyon nehezen megítélhető problémák között elérni nem lehet. Ezt az orvos csak fiatal korában, a betegekkel való foglalkozás megkezdése előtt érheti el a természettudományokkal, a hibásan „theoretikusoknak" nevezett morphologiai és experimentalis tudományokkal való beható foglalkozás árán. Sokat beszélnek, írnak az orvosi oktatás rendszerének szükségessé vált reformjáról. Okkal foglalkoznak vele, mert tagadhatatlan, hogy a mai rendszert követve, az orvostanhallgató nem sajátíthatja el kielégítő módon azon ismereteknek és a technikai készségeknek óriási tömegét, amelyeket tőle a gyakorlat fog megkívánni. De végzetes tévedés volna az, ha a reform keresztülvitelére törekedve, a „theoretikus" tudományokra szánt idő megrövidítésén kezdenénk, vagy azt kívánnánk, hogy a gyakorlati oktatás keretein belül kevesebb gond fordíttassék azon kapcsolatok megerősítésére, amelyek az orvosi gyakorlatot természettudományi alapjához kötik. Mert a gyakorlatban nélkülözhetetlen kellékek között a

legfontosabbak sorába tartozik az elfogulatlan, exakt gondolkozásra való képesség, amelyet az ifjúkoron túl többé elsajátítani nem lehet és amelynek legfőbb iskolája az orvos számára a physiologia és az experimentalis pathologia. Ha majd általánosabb és eredményesebb lesz nevelő befolyásuk a leendő orvosokra, mint amilyen ma, akkor fogyni fog azoknak száma, akiknek kritikájától nem kell tartani, mikor nekik minduntalan felmerülő és letünő értéktelen, vagy csak nevükben, külsejükben különböző új gyógyszereknek és gyógyeljárásoknak végtelen sorát kínálják, akkor fogyni fog azoknak szerencsére ma már nem nagy száma is, akik nem képesek meglátni a gondolkozási hibáknak ama rendszerét, amely a homoeopathia vázát képezi és akkor a homoeopathiának, mint anachronismusnak eltünésével a jóhiszemű orvosok gyakorlatából, a jelenből *Hahnemann* vissza fog térni a multba, ahol természetes háttere előtt állva, mint az orvosi történelem letünt korának egyik jelentékeny alakja fogja elfoglalni az őt megillető helyet.

Kommentár

Hálásak lehetnek a Hetilap olvasói a szerkesztőségnek, amiért hetvenkét év után újra megjelentette *Korányi Sándornak*, a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Kar III. Belklinikája egyetemi nyilvános rendes tanárának a homoeopathiáról orvostanhallgatóknak tartott előadása írásos anyagát. Hallgatósága csak sejthette, hogy nemcsak korának, de a hazai belgyógyászatnak is a legjelesebb képviselőjét hallja, kit az utódok a legmüveltebb magyar belgyógyásznak, a kísérletes orvostudomány első képviselőjének, a vesepatológia atyjának neveznek. Azt sem tudhatták még, hogy ő a Korányi-iskola megteremtője. Arról a homoeopathiáról rajzolt hallgatóinak plasztikus képet, melynek bibliája, *Hahnemann* Organon-ja, éppen száz évvel korábban, 1830-ban jelent meg magyar fordításban. Olyan beható elemzést és kritikát adott irigylésre méltó hallgatóinak, mely hetvenkét év múltával is utánozhatatlanul példásnak, a legcsekélyebb változtatás nélkül is mérvadónak tekinthető, s legfeljebb csak néhány újabb kori adattal való kiegészítésre vállalkozhat mai méltatója. Persze, csak az „allopathák" vagy helyesebben szólva az evidencián alapul medicina talaján állók érthetnek *Korányi Sándorral* és késői epigonjaival egyet, a „homoeopathák" ma is (vagy ma újra) elég népes tábora komoly és magas szintű kihívásnak tekintheti a homoeopathiáról elmondott őszinte vallomást. A szellemi élvezeten túl ez a körülmény jelenti az ismételt közlés legfontosabb üzenetét.

Bízva abban, hogy az olvasó az írás minden sorát gondosan tanulmányozta, s kész a tanulságok levonására, kérem, ne tekintsék feleslegesnek, ha a klinikai előadás néhány kulcsmondatát – nem feltétlenül szó szerint – sorjában felidézem.

Az orvosi iskolák és rendszerek megteremtői rendesen a fanatikus emberek közül valók, *Hahnemann* is ezeknek a sorába tartozott. – A betegség vagy olyan gyógyszerrel gyógyítható, amely a betegségek tüneteivel ellentéteseket létesít („contraria contrariis"), így dolgozik az allopathia, vagy olyan gyógyszer gyógyítja meg a betegséget, amely a természetes tünetekhez hasonló mesterségeseket okoz („similia similibus"), ez a homoeopathiának a módszere. A két lehetőség közül csak az egyik lehet igaz. – Nagyobb adag kinin (chinapor) bevétele önkísérletben maláriás tüneteket okozott, a kisebb dózisok kedvezően hatottak. (N. B. Hitelesnek tünő adatok szerint *Hahnemann* váltólázban szenvedett, az észlelés – *Kelemen Károly* gyógyszerkutató professzor is utal rá – a plasmodiummal telt vörösvérsejtek szétesésével ma már jól magyarázható; hiteles észlelés, hamis értelmezés, melyre a „hatalmas téveszme" épül.) A „similia similibus curantur" a megváltó gondolat, hiszen a chinapor „egészséges" emberen a váltólázhoz hasonló állapotot okoz, a váltólázban szenvedőt pedig meggyógyítja. Ez volt a homoeopathia „hajnalhasadása". Ebből a csalhatatlannak ítélt értelmezésből következik minden egyéb. Az is, hogy kis dózisok adandók, mert a betegség a gyógyszerek iránti érzékenységet fokozza. – Az immateriális, „geistig", dinamikus gyógyító erőt a gyógyszer anyagából ki kell szabadítani, hígítással, rázással, keveréssel, dörzsöléssel. A konyhasó is hatalmas gyógyszer, harmincadik, sőt sokkal nagyobb „centisemalis" (C-potencia) hígításban is. Gyógyít melankóliát, hisztériát, herpest, purpurát. – Az élettan, a patológia, a farmakológia korabeli állapota olyan volt, hogy *Hahnemann* jóhiszeműségét nem kell kétségbe vonnunk, ő a nagy képességű orvosok sorába tartozott. – Kérdés, hogy *Hahnemann* jobb eredményeiben része volt-e a homoeopathikus patikának is vagy azok egyszerűen annak voltak köszönhetők, amit az akkor szokásos kezelés eszközeiből elhagyott. – Sok példája van annak, hogy a kis és a nagy dózisok (tuberculin, jód, benzol, vérelvonások) hatása ellenkező. Ezek a homoeopathia híveit az új remény mámorával töltötték el, s akár *Hahnemann* intuitív tehetségének bizonyítékai lehetnek; de ezek nem homoeopathikus gyógyszerhatások, s az „egységes, átfogó rendszer" farmakológiáját nem igazolják. A „similia similibus" nem válhat axiomává. – A legkülönbözőbb hatású anyagok óriási hígításai egyformán tartalmazhatják-e a gyógyító erőt? Az anyag eltűnése után megmaradnak a „richtende Kräfte"? Vagy a homoeopathia farmakológiája bukott meg, vagy a gyógyeredmények döntik romba a fizika atomtanát. – *Hahnemann*-nak igaza van: a gyógyanyagból alkalmazott orvosságában csak a gyógyító erő marad, melynek forrása nem a feldolgozott anyag, ahogy ő hitte, hanem a vele összekötött gondolat, a szuggesztió. Valamit óhajtunk, s ezért hisszük. – Miért nem bizonyítják a homoeopathák terápiájuk hatásosságát a *Hahnemann* óta már elérhető egzakt módszerekkel? A klinikusok hosszú sorában, kik felépítették az orvosi tudomány fényes modern épületét, nem volt egyetlen egy homoeopatha sem. Pedig az első és az utolsó jelentékeny homoeopatha fellépése óta elmúlt 140 év (mondhatta *Korányi* 1930-ban). – „Aki az orvosi tudomány fejlődését ismeri *Hahnemann* óta és ismeri fejlődésének bevált technikáját, az nem kételkedhetik abban, hogy nem a homoeopathiának, hanem a szabadon kutató orvosi tudománynak az álláspontja termékeny és ezért a helyes. Hogyan lehet az, hogy még ma is vannak jóhiszemű homoeopatha orvosok?" – A természettudományok művelése elfogulatlan, objektív gondokozást kíván. Okkal foglalkoznak sokan az oktatás rendszerének szükségessé vált reformjával. A természettudományos alapot a „teoretikus" tudományok, a fiziológia, az experimentális patológia adhatja. „Ha majd általánosabb és eredményesebb lesz nevelő befolyásuk a leendő orvosokra, mint ami-

lyen ma, akkor fogyni fog azoknak a száma, ..akik nem képesek meglátni a gondolkozási hibáknak ama rendszerét, amely a homoeopathia vázát képezi, és akkor a homoeopathiának, mint anachronismusnak eltűnésével a jóhiszemű orvosok gyakorlatából, a jelenből *Hahnemann* vissza fog térni a múltba, ahol természetes háttere előtt állva, mint az orvosi történelem letűnt korának egyik jelentékeny alakja fogja elfoglalni az őt megillető helyet."

Hiszem, hogy ez a tartalmi lényege *Korányi Sándor* 72 év előtti tantermi előadásának. Úgy helyes és igaz, s szerintem támadhatatlan, ahogy most újra olvashatjuk. Csak azért érdemes folytatni és kiegészíteni a tudósnak és a tanárnak kijáró tisztelettel az ő kristálytiszta és logikus fejtegetését, mert hét évtized is rövid időnek bizonyult ahhoz, hogy az előadás végén megfogalmazott jóslata valóra váljon. Nálunk, s a világ sok országában máig nagy a homoeopathiás szerek divatja és piaca, van és működik a homoeopathiás orvosok egyesülete és annak sajtója, szorgalmazzák a képzést és a továbbképzést, s nem vagy alig lankad a homoeopathák egyébként tiszteletreméltó buzgalma, elkötelezettsége, meggyőződése és hite. Tévedtek egy későbbi generáció orvostörténészei *(Antall József* és *Kapronczai Károly)* is: a homoeopathia, mint gyógyászati praktika nem tűnt el, nem szorult vissza, nem csak történetéről beszélhetünk; a tényeken alapuló tudományos világkép máig világszerte kevésbé vonzó, mint a misztikum és az áltudomány képviselőinek irracionális szemlélete.

A homoeopathia a nem konvencionális vagy alternatív gyógyeljárások között aránylag fiatal (alig kétszáz esztendős), és eredete, többségükkel szemben, európai. Hazai elterjedtsége és népszerűsége szembetűnően nagy. Történetének főbb szakaszai: a 19. század közepén (nagyjából 1830 és az 1867-es kiegyezés között) lehetett a „virágkor". A hetvenes években – rövid ideig – tanszéke is volt. A 20. század elején inkább csak fellángolásai voltak, mégis 1935-ben Budapestet választották nemzetközi kongresszusuk helyszínéül. A háború – úgy tűnt – véget vet másodvirágzásának, a múlt század nyolcvanas éveinek végéig kegyvesztett volt. Azután más alternatív eljárásokkal együtt a homoeopathia is felszabadult, s az orvosok ma hivatalosan is gyakorolhatják. Miért volt és lett újra – bizonyos körökben – vonzó és népszerű? Már nemcsak Európában, hanem például Indiában, s az USA-ban is, bár ott egyre inkább háttérbe szorul. A 19. században sok kényelmetlen, idegen gyakorlatot (purgálás, érvágás, koproterápia) akart felváltani, a 20. században az ugyancsak terhes, zavaró „technomedicina" korában kínált „lágy" gyógymódot. Igyekszik kihasználni a hivatalos medicina fehér foltjait, a személytelenségét, a sietős orvoslás hibáit. Táplálja népszerűségét a személyiségi jog, a döntési igény, a holisztikus ellátás vágya, a betegek spirituális irányítottsága, egyfajta alternatív vallás, vagy egyszerűbben az egészségügyi kultúra jelenlegi szintje. S nem utolsósorban a gazdasági szempontok (dollármilliárdok forognak világszerte a homoeopathiás szerek tarka piacán).

Sem a similia similibus, sem a végtelen hígítás elve és hitele nem erősödött. A pozitív (aktív) placebo-hatás lehet az olykor eredményes alkalmazásuk egyetlen elfogadható magyarázata, azt viszont méltányolni lehet. A konvencionális (egyre inkább evidencián alapuló) orvoslásban megkívánt klinikai tanulmányok száma lassan nő, ezek eredménye ritkán kedvez a homoeopatháknak. Az allergiás asthmában és rhinitisben vallott jó eredményeket a kettős vak, randomizált vizsgálatok nem erősítik meg. (A homoeopathiától ma sem idegenkedő angol szerzők szerint a további próbálkozás „wasted time".) Az elhíresült *Benveniste* kísérleteket (basophil sejtek degranulációja az anti-IgE-nek eredeti anyagot már nem tartalmazó hígított oldatával) sokan és sokhelyt igyekeztek reprodukálni, többnyire negatív és néhány bizonytalan eredménnyel. A Nature-ben publikáló francia szerzőt többen cáfolták, laboratóriumából eltanácsolták. *Michel Schiff* monográfiája (Memory in Water) már-már a homoeopathia alapkérdésére és ezzel a hatásmechanizmusra szeretett volna megoldást adni, de a tudományos fórumokat nem sikerült kielégíteni.

Korányi Sándor 1930-ban, neves orvostörténészeink a hetvenes években megjelölték *Hahnemann* helyét az orvostörténelemben, igen lojálisan érdemei elismerésével, de téves, tudománytalan tanainak határozott elutasításával. Mit tehetnek ma a *Korányi*-iskolához tartozók, s mindazok, akik a tényeken alapuló orvoslás elkötelezett hívei? A tiltás korábban sem bizonyult eredményesnek, ma sem tűnik járható útnak. Nem (csak) hazai gond, ma már a harmadik évezred medicináját terhelő sallang. A kérdés nem csak az orvosokat, s az orvos-beteg kapcsolatot érinti; ha a gyökerek szerteágazók, a megoldás is csak komplex lehet. Halljuk meg a nagy elődök üzenetét. Vegyük észre, hogy a sok évtizeddel ezelőtt elhangzott előadás mennyire aktuálisan szól a mai olvasóhoz. Valljuk, hogy él *Korányi Sándor,* és adjunktusa, *Heténvi Géza* szelleme.

Rák Kálmán dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

Andrológia

A sildenafil terhelés alatt fellépő cardiovascularis hatásai koszorúverőér-betegségben szenvedő férfiakban. Arruda-Olson, M. és mtsai (Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 and Departments of Biostatistics and Urology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn., USA): JAMA, 2002, *287*, 719-725.

Az Amerikai Egyesült Államokban mintegy 30 millió férfi szenved erectilis dysfunctióban. Az erectilis dysfunctio és a koszorúverőér-betegség (CAD) rizikótényezői megegyeznek, ezek: életkor, cukorbetegség, hypertonia, dohányzás; ezért is gyakori középkorú vagy annál idősebb férfiakban a két betegség együttes előfordulása.

Amióta a sildenafil citrat *[Ref.: Viagra]* használatát az erectilis dysfunctio kezelésére engedélyezték, az orvosok évente több millió ilyen receptet írnak föl betegeiknek.

A sildenafil gátlója a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP)-specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráznak (PDES) *[Ref.: természetes körülmények között (azaz szexuális stimulációra) a penisbe irányuló véráramlás fokozásával helyreállítja a károsodott erectilis funkciót; a hímvessző merevedéséért felelős élettani folyamatok során a szexuális ingerlésre nitrogén-monoxid (NO) szabadul föl a corpus cavernosumban és az NO a guanilcikláz enzim aktiválása révén növeli a ciklikus guanozin-monofoszfát- (cGMP-) szintet, ami a corpus cavernosum simaizomzatának ellazulását és a vér beáramlását eredményezi; a sildenafil hatékony és szelektív gátlója a barlangos testekben található cGMP-fajlagos 5-ös típusú PDE5-nek, ahol az a cGMP lebontásáért felelős; az erectióra kifejezetett hatása perifériás: ezen szövetekben fokozza az NO izomrelaxáló hatását; az NO/cGMP anyagcsereút aktivált állapotában, miként szexuális ingerlés esetében is, a PDE5 sildenafillal való gátlása emelkedett cGMP-szintet eredményez a corpus cavernosumban; tehát a sildenafil kívánt hatásának létrehozásához szexuális stimulálásra van szükség]* A PDE5 nemcsak a barlangos testekben, de más vascularis szövetben is föllelhető *[Ref.: mindazonáltal a sildenafil 4000-szer szelektívebben kötődik a PDE5-höz, mint a szívizomzat contractilitásának szabályozásában részt vevő, cAMP-specifikus PDE3-hoz, és tízszerese a PDE5 szelektivitása a PDE6-énak, ami a retina fototranszdukciós anyagcsereútjában vesz részt]*.

CAD-ban nem szenvedő és alacsony cardialis rizikójú egyéneken történt vizsgálatok szerint a sildenafilt használóik igen jól tolerálták: cardialis szövődmény alig-alig jelentkezett. Mivel azonban a sildenafil kipróbálása és forgalomba kerülése után aktív kedvezőtlen cardialis eseményt jelentettek (a regisztrált 130 halálos kimenetelből 77-nél volt megállapítható cardialis történés, 41-ben szívizominfarctus, 27-nél szívmegállás), joggal vetődött föl annak lehetősége, hogy erectilis dysfunctiójú, CAD-ban szenvedő férfiakban a sildenafil adása kockázatos, a szer csak fokozott óvatossággal rendelhető ilyen betegeknek. *[Ref.: a gyógyszercsomagokba figyelmeztetés került azzal, hogy ha a férfi beteg kórelőzményében szívroham, stroke, életveszélyes arrhythmia szerepelt az elmúlt 6 hónapban; továbbá nyugalmi hypotonia vagy hypertensio esetén, vagy ha az anamnézisben keringési elégtelenség vagy instabil angina szerepel, akkor óvatosság szükséges]*

A cardialis mellékhatások patomechanizmusa nem tisztázott: lehetségesnek tartották, hogy azokat koszorúverőérbeteg szíven a szexuális aktivitás alatt föllépő fizikai megterhelés váltja ki; ugyanakkor fönnáll annak a lehetősége is, hogy a szerves nitrátok és a sildenafil együttes adása felelős a cardialis mellékhatások kialakulásáért, ugyanis mind a nitrátok, mind a sildenafil növeli a ciklikus guanozin monofoszfát szintjét, és vasodilatatio révén a két szer interakciója nagyfokú vérnyomásesést válthat ki *[Ref.: ezért bármilyen organikus nitrátszármazéknak sildenafillal történő együttes alkalmazása ellenjavallt]*. A sildenafil koszorúverőér-betegségben szenvedő férfiakban fizikai terhelés alatt föllépő cardiovascularis hatásainak tisztázása oldhatja meg a fenti kérdést: lényegében ez is volt a célja a jelen – első ilyen típusú – vizsgálatnak.

2000. márciustól októberig tartó, ambuláns körülmények között kivitelezett prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, keresztezett vizsgálatról van szó. A Mayo Klinika beteganyagából 217, 40 év feletti, erectilis dysfunctióban szenvedő koszorúverőér-beteg férfit választottak ki a vizsgálatra – a betegek háziorvosainak egyetértésével. A vizsgálatban való részvétel kizáró okai: a fizikai terhelhetőség hiánya, asthma bronchiale, súlyos aortaszűkület, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia, instabil angina pectoris, 1 hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség, pitvarremegés vagy más jelentős arrhythmia, 90 Hgmm-nél alacsonyabb systolés vérnyomás; dypyridamol-, theophyllin-, erythromycin-, cimetidin- (24 órán belül) sidenafil- és (72 órán belül) elhúzódó hatású nitrátmedikáció. Így végül 110 probandusz maradt; rajtuk történt – 1–3 nap közbeiktatásával – 2 alkalommal fekvő helyzetben echokardiográfiás ergometriás terheléses vizsgálat: a 110 egyént randomizáltan 2 csoportba osztották; az első kohorszban először 50 vagy 100 mg sildenafil per os adása után 1 órával, majd 1–3 nap szünet múltán placebo adása után, a másik csoportban először placebo, majd 50 vagy 100 mg per os sildenafil után 1 órával végezték el fekvő helyzetben a terheléses vizsgálatot (keresztezett elrendezés) *[Ref.: a myocardialis ischaemia vizsgálatában az echokardiográfiás terheléses eljárás érzékenysége és fajlagossága eléri az izotópeljárásoknál észlelt értékeket]*. A fekvő helyzetben kivitelezett terheléses vizsgálat a szokásos módon, lege artis történt; 25 W-tal indultak, azt fokozatosan 2 percenként növelték; a munkaterhelés jellemzésére a metabolikus ekvivalenst használták *[Ref.: metabolikus ekvivalens – MET = 3,5 ml oxigénfogyasztás × testsúlykg^{-1} × perc^{-1} bazális körülmények közötti oxigénfogyasztás testsúlykilogrammra számítva, percenként]*. A termelés megszakításának kritériumai a következők voltak: fáradtság, kellemetlen érzés a lábakban, a systolés vérnyomás 10 Hgmm-nél nagyobb csökkenése, jelentős arrhythmia, kamradilatatio, a systolés kamra működés globális csökkenése dyspnoe, angina pectoris, hypertonia. A bal kamra systolés funkciójának jellemzőjeként meghatározták az ejectiós frakciókat és Simpson-módszerrel a végsystolés volumeneket. A regionális bal kamra működés, ill. a regionális kamrai ischaemiás területek detektálására a bal kamrát 16 szegmen-

tumra osztották és elemezték, a falmozgást. 1–5-ig terjedő skálán pontozták (1 = normális, ill. hiperdinamikus, 2 = hipokinetikus, 3 = akinetikus, 4 = diszkinetikus, 5 = aneurysma); az így kapott számokat összeadva és a látható szegmentumok számával elosztva határozták meg a falmozgás pontszámát (WMSI) *[Ref.: WMSI – wall motion score index, amely a globális systolés funkciónak is jó paramétere]*. Feljegyezték azon szívfrekvenciát, ahol az esetleg kialakuló vagy rosszabbodó ischaemiás falmozgást észlelték. Vérnyomásmérést és pulzusszám-meghatározást végeztek a vizsgálat megkezdése előtt és a sildenafil, ill. placebo adása után (a terhelés előtt), valamint terheléskor az vegyes stresszfázisok végén. Percenként készült 12 elvezetéses EKG; folyamatosan történt 3 elvezetéses EKG az esetleges szívritmuszavarok felismerése céljából. A terhelés befejezése utáni monitorozás még 3 percig tartott. Oxigént és intravénás esmolol hydrochloridot *[Ref.: szelektív béta-receptor-blokkoló gyógyszer]* állandó készenlétben tartottak.

A vizsgálati eredményekből a következőket érdemes kiemelni:

– a klinikai karakterisztikumokban (hypercholesterinaemia, családban előfordult CAD, cukorbaj, angina pectoris, megelőző CAGB, előzőleg PTCA, megelőző AMI) nem volt szignifikáns különbség az először sildenafilt és az elsőnek placebot kapott csoport között;

– a vizsgálat idején is folytatható és folytatott cardialis gyógyszeres medikációban (béta-receptorblokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók, alfa$_1$-receptorgátlók, HMG-CoA-reduktáz-inhibítorok, ACE-gátlók, aspirin és más antithrombocyta szerek) sem volt lényeges differencia az elsőnek sildenafilt és az először placebot kapó probanduszok között;

– a systolés vérnyomás sildenafil után szignifikánsan csökkent (átlagkülönbség –7 Hgmm; 95% CI, –9 – –4 Hgmm; p < 0,001); placebot követően a változás jelentéktelen volt;

– a diastolés vérnyomás sem sildenafil, sem placebo után nem változott szignifikánsan (95% CI, –4 –0,1 Hgmm; p = 0,15);

– a terheléses kapacitás a sildenafilt és a placebot kapó betegek között nem mutatott lényeges különbséget (4,5 MET vs. 4,6 MET; 0,07 átlagos különbség; 95% CI, –0,6 –0,19; p = 0,89); a coitus alatti maximális megterhelés ca. 30 mp-nél rövidebb ideig tartó 3,3–3,4 MET;

– a terheléses systolés vérnyomásváltozás között nem detektáltak lényeges differenciát a sildenafilos és a placebos betegek között (közepes különbség –1,9; 95% CI, –6,8 – 3,0; p = 0,45);

– a terheléses diastolés vérnyomás alakulása úgyszintén nem mutatott szignifikáns különbséget a sildenafilos és a placebos csoport között (átlagdifferencia –1,5; 85% CI, –4,4 – 1,4; p= 0,32);

– a terhelés folyamán a sildenafilos betegeken 51 kamrai ectopiát, a placebosokon 55-öt regisztráltak; 36 supraventricularis ectopiát észleltek az előbbi, 46-ot az utóbbi csoportban: egyik különbség sem jelentős p = 0,48 és p = 0,07);

– a terhelés alatt dyspnoe vagy angina mind a sildenafilt, mind a placebot szedőknél viszonylag gyakori volt (69 vs. 70), a különbség nem szignifikáns (p = 0,89); nem volt lényeges a differencia a dyspnoe vagy az angina kezdetekor regisztrált pulzusszámban sem a sildenafilos és a placebos kohorsz között;

– a sildenafilos és a placebos betegek között nem észleltek szignifikáns különbséget a terheléses ejectiós frakció alakulásában (0,38; 95% CI, –0,75 – 1,49, p = 0,50);

– a terhelés kiváltotta ischaemiára utaló falmozgás-rendellenességek fellépésének gyakoriságában nem tapasztaltak lényeges különbség a sildenafilt és a placebot szedő páciensek között (84 vs. 86; p = 0,53);

– a sildenafilt és a placebot szedő probanduszokon a terheléses WMSI-értékek *[Ref.: WMSI – wall motion score index – a falmozgások pontrendszerének mutatója]* között nem volt szignifikáns különbség [1,4 (SD 0,4) vs. 1,4 (SD 0,4); középdifferencia 0,01; 95% CI, –0,01 – 0,03; p=0,4];

– a terheléses vizsgálat alatt haláleset, akut myocardialis infarctus és malignus kamrai arrhytmia nem fordult elő; nem volt szükség a készenlétben tartott esmolol hydrochlorid adására sem.

A szerzők megállapítják, hogy stabil CAD-ban szenvedő, 4,5 MET-ig adekvátan terhelhető, erectilis dysfunctiójú férfiakon a sildenafil a szívizomischaemia kialakulását nem potenciálja és azoknál a sildenafilkezelés megkezdése egyéni elbírálást igényel. Ilyen betegeken – a rizikóstratifikáció céljából – ajánlható a fenti sildenafilos echokardiográfiás terheléses vizsgálat: ha a beteg 4,5 MET-ig angina vagy hypotensio nélkül terhelhető és a stressz-teszt negatív vagy csak enyhén pozitív, a sildenafil alkalmazása biztonságosnak tűnik.

Mindazonáltal – a biztonságosság növelése érdekében is – feltétlenül szükségesnek tartják a vizsgálatok további bővítését.

Fischer Tamás dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Közösségben szerzett pneumonia gyermekkorban. McIntosh, K. (Division of Infectious Diseases): N. Eng. J. Med. 2002, *346*, 429-437.

Előfordulási gyakoriság ötéves életkor alatt 34–40/1000 Európában és Észak-Amerikában. Ennél csak a 75–80 év feletti korcsoportban magasabb az incidencia.

A pneumonia definíciója nem egységes: az ismertetendő közlemény *láz, akut légzőszervi tünetek és a mellkasi röntgenképen látható parenchymás infiltrátum* együttes megléte esetén használja a pneumonia meghatározást és ad irodalmi összefoglalást az etiológiáról *(1. táblázat)* és a terápiás ajánlásokról *(2. táblázat)*.

A bakteriális pneumonia kórokozójának megállapítása továbbra is ellentmondásos, különösen vonatkozik ez a kevésbé súlyos esetekre. Igaz ez annak ellenére is, hogy az utóbbi évtizedben a bakteriális antigének, nukleinsavak meghatározásában PCR-módszerrel, a vérben és vizeletben ellenanyagok és immunkomplexek kimutatásával komoly előrehaladás következett be. Minél több tesztet használunk, annál nagyobb biztonsággal lehet az etiológiát meghatározni. Ennek példája két nagy felmérés:

– az egyikben szerológiai teszteket nem végeztek, a kórokozó-meghatározás a légúti váladékból történt: *24%-ban lehetett a potenciális kórokozót meghatározni és 0,3% volt a kevert fertőzés aránya;*

– a közelmúltban történt másik felmérésben S. pneumoniae- és H. influenzae-ellenes antitestmeghatározást, RS immunoassay-t, PCR-rel rhinovírus meghatározást is végeztek: *ez esetben 85%-os biztonsággal lehetett a kórokozót megadni, a baktérium-vírus kevert fertőzés aránya pedig 41% volt.*

Az érzékeny módszerekkel kimutatható „társfertőzések" klinikailag gyakran nem relevánsak. Erre példa az RSV-hospitalizáltak körében a szerológiai módszerekkel 39%-ban kimutatható pneumococcus társfertőzés, ugyanakkor a mindennapi gyakorlatban ezeknél a betegeknél ritkán van szükség antibiotikus kezelésre.

A közlemény is bőven taglalja az etiológiai, radiológiai és egyéb laboratóriumi diagnosztika „örökzöld" összefüggéseit és ellentmondásait. Ezek ismétlése helyett fontosabb a közösségben szerzett pneumoniák kezelése során követendő algoritmusok ismertetése. Ebben meghatározó a gyermek

1. táblázat: A közösségben szerzett pneumonia etiológiája egyébként egészséges gyermekekben

Gyakori okok	Ritka okok
Vírusok	Vírusok
Respiratory Syncycial vírus	Varicella-zoster vírus
Influenza A vagy B	Coronavírus
Parainfluenza 1, 2, 3	Enterovirusok (Coxackie-, Echo)
Adenovírus	Cytomegalovírus
Rhinovírus*	Epstein–Barr-vírus
Kanyaróvírus #	Mumps
Mycoplasma	Herpes simplex (újszülötteknél)
Mycoplasma pneumoniae	Hantavírus* {
Chlamydia	Chlamydia
Chlamydia trachomatis	Chlamydia psittaci {
Chlamydia pneumoniae {	Coxiella
Baktériumok	Coxiella burnetii {
Streptococcus pneumoniae	Baktériumok
Mycobacterium tuberculosis	Streptococcus pyogenes
Staphylococcus aureus**	Anaerob szájflóra (S. milleri, pepto-Streptococcus)
Haemophylus influenzae B-típus §	Haemophylus influenzae non B-típus (de tipizálható)
Nem tipizálható Haemophyus influenzae #	Bordatella pertussis }
	Klebsiella pneumoniae
	Escherichia coli
	Listeria monocytogenes
	Neisseria meningitidis
	Legionella
	Pseudomonas pseudomallei*
	Francisella tularensis { §
	Brucella abortus §
	Leptospira §
	Gombák
	Coccidioides immitis*
	Histoplasma capsulatum*
	Blastomyces dermatidis*

*Újabb adatok PCR-módszerrel pneumoniában is a vírus oki szerepét bizonyítják
Kanyaró és nem tipizálható Haemophylus influenzae gyakori a fejlődő világban, a fejlett országokban ritka
{ Iskoláskorban és serdülők között gyakoribb a C. pneumoniae okozta pneumonia
** Európában és É-Amerikában ritka, a fejlődő országokban gyakori oka a pneumoniának
§ Azokra a helyekre szorul vissza, ahol a konjugált vakcinával történő védőoltást nem alkalmazzák kiterjedten

* endémiás területre történt utazás
{ állatexpozíció
} a legtöbb pertussisinfekció során nem alakul ki pneumonia
§ kórokozót hordozó rovarexpozíció

életkora, a klinikai és epidemiológiai körülmények és a radiológiai lelet.

Életkor

Az első három élethéten pneumonia ritkán, a perinatalis eseményekhez kapcsolódóan jelentkezik.

3 hét–3 hónapos kor között a legfontosabb két macrolidérzékeny kórokozó

– *C. trachomatis* mint gyakori és *Bordatella pertussis*, mint ritka, de súlyos betegséget okozó ágens. Köhögés és interstitialis jellegű infiltrátum a jellemző.

– *Respiratory syncytial vírus* (zihálás, pneumoniától nehezen differenciálható bronchiolitis, téli járványok).

– *Parainfluenza 3* (hasonló az RSV-hez, idősebb csecsemőknél gyakoribb, nincs téli epidémia).

– *Streptococcus pneumoniae* (valószínűleg ebben az életkorban is ez a leggyakoribb oka a bakteriális pneumoniának).

– *Staphylococcus aureus* (sokkal ritkább, mint régebben).

4 hónapos–4 éves kor között

– *Vírusok (RS, parainfluenza-, influenza-, adeno-, rhinovírus).*

– *Streptococcus pneumoniae* (lobaris és segmentalis pneumonia esetén a legvalószínűbb kórokozó, de más megjelenési forma is lehet).

– *Haemophylus influenzae* (ahol vakcinálnak, a B típus eltűnőben van, mind a tipizálható, mind a nem tipizálható formáik a fejlődő világban gyakoriak).

– *Mycoplasma pneumoniae* (ebben a korcsoportban elsősorban az idősek között).

– *Mycobacterium tuberculosis* (a magas prevalenciájú régiókban lehet a pneumonia oka).

5–15 éves kor között

– *Mycoplasma pneumoniae* (a leggyakoribb kórokozó ebben az életkorban, a radiológiai megjelenés változó).

– *Chlamydia pneumonia* (egyelőre ellentmondásos adatok, de valószínűleg fontos kórokozó a korcsoport idősebbjei között).

– *Streptococcus pneumoniae* (a lobaris pneumonia leggyakoribb oka, de más formát is okozhat).

– *Mycobacterium tuberculosis.*

Összefoglalás. A gyermekkori pneumoniák incidenciájának, súlyosságának és prognózisának alakulásában elért eredményeink egyelőre nincsenek arányban az erőfeszítésekkel. Ennek legfőbb oka az etiológia komplex volta. A kezelési algorit-

2. táblázat: A közösségben szerzett pneumoniák empirikus kezelése gyermekkorban

Életkor	Ambuláns	Kórházban (lobaris-, lobularis infiltrátum, folyadék vagy mindkettő)	Kórházban (sepsis jelei, lobaris infiltrátum, folyadék vagy mindhárom)
0–20 napos	Kórházba utalandó!	Ampicillin és gentamycin cefotaximmal vagy anélkül	Iv. ampicillin és gentamycin cefotaximmal vagy anélkül
3 hét–3 hónap	Ha láztalan, per os erythromycin vagy azithromycin. Láz, hypoxia esetén kórházba utalandó!	Ha láztalan, iv. erythromycin*. Láz esetén cefotaxim is.	Iv. cefotaxim §
4 hónap–4 év	Per os amoxicillin	Víruspneumonia esetén antibiotikum nem szükséges. Egyébként iv. ampicillin	Iv. cefotaxim vagy cefuroxim §
5–15 év	Per os erythromycin, clarithromycin vagy azithromycin	Iv. erythromycin vagy azithromycin, 8 évnél idősebbeknél doxycyclin is szóba jön. Bakteriális etiológia jelei, ill. hatástalan ambuláns macrolid esetén ampicillin hozzáadása.	Iv. cefotaxim vagy cefuroxim § Iv. azithromycin hozzáadása is szóba jön

* A ritka Staphylococcus-pneumonia esetén (ha a vérből vagy pleuralis folyadékból Staphylococcus aureus nő ki) oxacillin, meticillin rezisztencia esetén vancomycin javasolt.
§ Lobaris pneumonia esetén (Pneumococcus-etiológia lehetősége miatt) sokak szerint iv. ampicillin az elsőként választandó szer).

musok használata a mortalitás jelentős csökkenéséhez vezetett a fejlődő világban, de ennek a módszernek a jövője a rezisztencia várható növekedése miatt bizonytalan. A konjugált pneumococcus-vakcina használata az elkövetkező néhány évre vonatkozóan eredményekkel kecsegtet, ugyanakkor az általános immunizáció hosszú távú eredményeit népegészségügyi szinten nehéz megjósolni. Továbbra is szükség van a gyors etiológiai diagnózist elősegítő módszerek fejlesztésére. Nagy szükség van továbbá a regionális terápiás ajánlások kialakítására és azok rendszeres felülvizsgálatára.

Uhereczky Gábor dr.

Dermatológia – venerológia

Idő előtti öregedés. Dokal, I. (Department of Haematology, Imperal College School of Medicine, Hammersmith Hospital London W12 ONN, Anglia): Lancet Supplement, 2001, *358*, 527.

A dyskeratosis congenita öröklődő megbetegedés, melyre kóros pigmentáció, körömdisztrófia és nyálkahártya-leukoplakiák jellemzők. A betegség első leírója (Zinsser 1906.) számos variációt és belső szervi érintettséggel járó formát közölt. A halál oka csontvelődiszfunkció, aplasticus anaemia, daganatokra való fogékonyság és fatális pulmonalis komplikációk.

X-kromoszómához kötött recesszív, autoszomális recesszív és domináns módon öröklődő formákat lehet elkülöníteni. A diagnózis felállítása a klinikai kritériumok alapján lehetséges, laboratóriumi teszt eddig nem áll rendelkezésre.

A szerző egy X-kromoszómához kötött, férfi ágon öröklődő, nagyszámú dyskeratosis congenitában szenvedő beteggel bíró család linkage analízisét végezte el. A vizsgált gén az Xq28 területre lokalizálódott. A rendelkezésre álló genetikus marker és a családi előfordulás megkönnyítette a gén (DKC1) klónozását. A DKC1 gén meghatározása a diagnózist igazolhatja és antenatalis diagnózis felállítására is alkalmas. A módszer alkalmazása óta számos súlyos dyskeratosis follicularisos esetben is ki tudták mutatni a gén aberrációját, így Hoyeraal–Hreidarsson-szindromában is, amelyet súlyos növekedési zavar, kóros agyfejlődés, aplasticus anemia és immundeficiencia jellemez. Ezen ismeret lehetőséget nyújt a megbetegedés patogenezisének megismerésére is. A DKC1 gén a szervezet minden sejtjén expresszálódik, fontos „house-keeping" funkciót töltve be. A DKC1 és az általa kódolt protein a dyskeratin, az evolúció során megtartott és kapcsolatban van a H/ACA osztályba tartozó kis nucleolaris RNSs-val, szerepe van a riboszomális RNS maradványainak pszeudouridilációjában, mely lépés alapvető a riboszóma biogenezisében. A dyskeratin kapcsolódik a telomeráz RNS-komponenséhez, mely egy H/ACA-szakaszt tartalmaz. A telomeráz egy enzimkomplex, melynek nélkülözhetetlen feladata a kromoszómák végének karbantartása.

A telomeráz pontos összetétele nem, de két alapvető alkotórésze: az RNS (hTR) és a katalitikus reverztraszkriptáz (hTERT) jól ismert. A kromoszómához kötött betegségben a hTR koncentrációja csökkent, és a telomeráz is rövidebb, mint a kontrolloknál. Az autoszomális formában is csökkent a telomeráz hoszsza, mely felveti ennek oki szerepét a betegségben. A likage analízis kimutatta, hogy a gén az autoszomális formában a 3q kromoszómán helyezkedik el, mely megegyezik a hTR gén helyével.

Végül mutációanalízis kimutatta, hogy az autoszomális forma oka a hTR gén mutációja. Mivel mind a hTR, mind a dyskeratin a telomeráz alkotórészei, a megbetegedés alapja az abnormális telomerázaktivitás.

Battyáni Zita dr.

Mellkassebészet

Refluxbetegség laparoszkópos ellátásának szövődménye: gastropericardialis fistula. Murthy, S., Looney, J., Jaklitsch, T. (Division Thoracic Surgery, B-W. Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA [T. J.]): N. Engl. J. Med., 2002, *346*.

A gastrooesophagealis refluxbetegség kezelésében a laparoszkópos megoldás mindennapossá vált. Számos tanulmány bizonyítja, hogy kis behatolásból is biztonságos, hatásos, tartós eredmény érhető el. A laparoszkópos módszer túlzott erőltetése azonban életet veszélyeztető szövődményeket okozhat. A kései morbiditás okaként a kezelés nélkül hagyott esetek (szinonimák: „sliding-hernia", paraoesophagealis hernia, hiatus hernia) tehetők egyértelműen felelőssé.

A szerzők bemutatnak egy esetet, melyben laparoscopos Nissen-fundoplicatio kései szövődményeként életveszélyes állapot, gastropericardialis fistula alakult ki.

1998-ban egy 70 éves férfi beteget szállítottak a bostoni sürgősségi osztályra, bal vállba és nyakba sugárzó fájdalom miatt. Anamnézisében kezelésre nem reagáló gastrooesophagealis refluxbetegség, ezt megelőzően két évvel sugárkezeléssel gyógyított prostatacarcinoma szerepelt. 1996 decemberében laparoszkópos Nissen-fundoplicatión esett át, mely panaszait megszüntette. A gyűrűt nem biztosították a rekeszizom alatt. A műtét után több hónappal pitvarfibrilláció és congestiv szívelégtelenség alakult ki. Gyógyszeres kezelésre a pitvarfibrilláció sinusritmusra váltott. 1997-ben a betegnek erős hasi fájdalma, ingadozó láza, éjszakai izzadása és fogyása alakult ki. Az EKG alsó fali AMI-t valószínűsített, a kontrasztanyagos mellkasi CT-vizsgálat paraoesophagealis herniát és a pericardiumzsákban kontrasztanyaghalmozást, a gasztroszkópia 2 cm átmérőjű, magas elhelyezkedésű, kisgörbületi fekélyt diagnosztizált. Az ulcuson át szívizom-összehúzódások kerültek látótérbe. Kombinált antibiotikumkezelést kezdtek (Vancomycin, levofloxacin, metronidazol).

Mellkasi behatolásból látták el a gastropericardialis fistulát. A Nissen-gyűrű ép volt, de a mellüregbe csúszott a hiatushernián keresztül. A kisgörbület és a pericardiumzsák hátsó felszíne kommunikált a Nissen-gyűrű alsó pólusánál. A kisgörbületet géppel lezárták, majd a gyomrot a rekeszizom alá reponálták és fixálták, korai panaszmentességet értek el. Három hónap múlva végzett rutin vizsgálaton a beteg panaszmentes étkezésről és jó közérzetről számolt be. 19 hónap múlva a prostatarák áttételeinek következtében halálozott el.

A ritka előfordulású gastropericardialis fistula halálozása több mint 50%. A kórképet már 1854-ben leírták, a gastrointestinalis fekélyek következtében kialakult másodlagos pericarditisnek tartották. 1988-ban végzett retrospektív vizsgálat mutatta be, hogy a preventív gastrooesophagealis sebészet legnagyobb rizikófaktora a gastropericardialis fistula kialakulása. E ritka szövődmény már 3 hónappal a műtét után és 7 évvel később is jelentkezhet. Legtöbbször a fekély a kisgörbület felső részén, a fundoplicatióhoz közel alakul ki. A fistula az aortába, a rekeszizomba, pericardiumba vagy a jobb kamrába és a főhörgőbe vezethet. Az etiológiai tényezők: krónikus irritáció, tisztázatlan, alkalikus reflux, dystensio, helytelen műtéti technika.

Anatómiai anomáliával lehet magyarázni a kisgörbületi fekélyt azokban az esetekben, ahol hiatushernia

esetén nem végzik el a sebészi rekonstrukciót.

Sajnos az adatok a hosszú távú eredményességben és a kései szövődmények tekintetében árnyékot vetnek az új laparoszkópos technikára. A sebészi ellátás során észlelt fekély helyzete és a klinikai lefolyás megegyezik a nyitott Nissen-fundoplicatio után kialakult lappangó fekéllyel. Feltehetően hasonló mechanizmus felelős a kisgörbületi fekélyképződésért nyitott és laparoszkópos módszernél, de ezt nem támasztja alá, hogy a gastricus ulcus aránya alacsonyabb laparoszkópos Nissen-fundoplicationál, mint nyitott módszernél. A fistula sebészi ellátása megegyezik mindkét esetben (nyitott és laparoscopos technika: pericardiotomia és drainage, fekélyresectio, herniarekonstrukció, rekeszszárak rekonstrukciója).

Pellek Sándor dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Hanta-vírus-asszociált pulmonalis szindróma: első ízben Európába importálva. Hassler, D., Braun, R., Schwarz, T. F. (Kraichtal, Stuttgart, Würzburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2002, *127*, 190.

Egy 58 éves francia botanikus 2001 februárjában Chilében és Argentínában, többek között Puerto Monte tartományban növényeket gyűjtött és röviddel franciaországi visszatérése után magas lázban betegedett meg izom- és fejfájással. Rövid idő múlva légzési elégtelenség miatt szállították kórházba. Hőmérséklete 40 °C, hypoxiás volt, mindkét tüdőben beszűrődésekkel. Emellett arrhytmia absoluta lépett fel, melynek során dekompenzálódott. Laboratóriumi leletei közül a szérumkreatinin és a transzaminázok emelkedettek, thrombocytaszáma viszont 80 000/µl volt. A C-reaktív protein 272 mg/l. Tüneti terápia után állapota csak lassan stabilizálódott, végül azonban meggyógyult. A szerológia *Laguna negra vírusbetegséget derített ki*, ami a dél-amerikai Hanta-vírusok egyik variánsa. Ez volt az első eset, melynek során amerikai Hanta-vírussal fertőzött beteg került Európába.

A Hanta-vírusok gömb alakú, 80–120 µm nagyságú kórokozók, lipidburokkal. A phlebovírusokkal szemben nem vektorokkal, hanem aeroszolokkal és egy specifikus rágcsáló székletével és vizeletével fertőznek. Minden egyes Hanta-vírus meghatározott rezervoárhoz kapcsolódik.

Az Óhaza Hanta vírusaival szemben az Újvilág vírusai a vesét támadják meg, aminek veseelégtelenség a végkifejlete haemorrhagiákkal. Különös affinitásuk van a tüdőhöz, ezért gyakori dél-amerikai Hanta-vírus betegségben szenvedőkben a légzési elégtelenség.

Az első felismert kórokozó, a Sin Nombre-vírus, az USA nyugati részén navajo indiánok között terjedt el járványszerűen 1993-ban.

A nem specifikus tüneteket kiváltó betegség hirtelen akut légzési elégtelenségbe csapott át 60%-os letalitással. Veseszövődmény vagy vérzések ritkán fordultak elő. Emberről emberre a betegség nem terjedt. A később felfedezett dél-amerikai Hanta-vírusok okozta fertőzés jelentősen komplexebb kórlefolyással jár. Inkubációja 24 nap körüli, magas lázat okoz, myalgiával és főfájással. A thrombocytaszám a betegség későbbi fázisában csökken. A halál oka légzési vagy többszervi elégtelenség, mintegy 50–70%-ban.

A Hanta-vírus-variánsok diagnosztikájában szerológiai vizsgálatok és a PCR meghatározóak, de a keresztreaktivitás miatt összehasonlító titervizsgálatokra van szükség.

Oki terápia mindeddig nincs. A kezelés a szövődmények megelőzésére, ill. elhárítására szorítkozik: a shock kezelése, folyadékegyensúly fenntartása, asszisztált lélegeztetés, hemodialízis.

Hatásos vakcina mindeddig nincs, ezért az intézkedések a betegek elkülönítésére és folyamatos megfigyelésére szorítkoznak.

Bán András dr.

Onkológia

A férfi emlőrák prognosztikai tényezőinek becslése. Temmim, L. és mtsai (Luqmani Y. A.: Kuwait University, PO Box 31470, Sulaibikhat 90805, Kuvait): Breast, 2000, *9*, 166-174.

A férfiak emlőrákja szövettanilag nem különíthető el a nőkétől. Majdnem kizárólag ductalis eredetűek, gyakrabban bal oldaliak és ritkán kétoldaliak. Az ötéves túlélés 36–76%-os.
A szerzők 41 beteget tanulmányoztak, életkoruk 25 és 82 év között volt. A legtöbb (51%) II. stádiumban és 65% bal oldali volt. Ductalis infiltráló rák volt 95%. A hónalji nyirokcsomóáttétek gyakorisága 69%. A szerzők betegeinek átlagos túlélése 95 ± 8 hónap. Az ötéves túlélésük 67%-os volt. Az első recidíva átlagos jelentkezési ideje 77 ± 9 hónap. A túlélés idősebb betegekben, nagy előrehaladott stádium, nyirokcsomó- és távoli áttétek esetén szerényebb. A prognózis rosszabb, mint a nők emlőrákjában, ami a későbbi jelentkezéssel, előrehaladottabb stádiummal és a már meglévő nyirokcsomóáttétekkel magyarázható. Mások szerint férfiakban az emlőrák, még ha kicsi is, közelebb van a bőrhöz, és az alatta lévő pectoralis fasciához, míg nőknél a bő zsírszövet szeparál. A bőrközeli szövet direkt drainálódik a subareolaris nyirokplexusba és azt követően a hónaljba. Férfiakban gyakoribb a nyirokér-invázió, ami agresszívebb áttétes szóródással társulhat. A férfiak Paget-kórja különösen kedvezőtlen prognózisú.

Az ösztrogénreceptor pozitivitása a szerzők anyagában különösen sok. A tumorantigén-reakció ösztrogénreceptorra 89%-os, progeszteronra 61%. Az ösztrogénreceptor-festődés nagy gyakorisága ellenére a szerzők adatai nem támasztják alá az endokrin eredet koncepcióját.

Jakobovits Antal dr.

Kiújult, rossz prognózisú petefészekrák egyéni, interdiszciplináris kezelése és az életminőség: (Esetismertetés) Wenzel C. C. és mtsai (Department of Internal Medicine I. Division of Onc., University of Vienna, Ausztria): Cancer, 10,80 – Support Care 83.

A szerzők előzetesen kezelt rossz prognózisú FIGO III/C stádiumba tartozó 51 éves petefészekrákos asszony esetét ismertetik, akinek daganatos megbetegedése kiújult.

A beteg ismételt felvételétől az előzetes kezelések következtében kialakult veseelégtelensége miatt 2 intézet is elzárkózott. A szerzők 7 társszakma szoros együttműködésének köszönhetően a betegnél 4 éve tartós, jó életminőséget biztosító javulást értek el. Esetük kapcsán azt akarják hangsúlyozni, hogy a rossz kórjóslati tényezők, súlyos társuló betegségek és a komoly toxikus mellékhatások ellenére a betegek az alkalmazott egyénre szabott komplex kezelésekkel jobb minőségű, meghosszabbított életet nyerhetnek.

Esetismertetés: A beteget a jobb petefészekből kiinduló, hasi szórást adó, FIGO III/C stádiumba sorolható petefészekrák miatt Wertheim szerint

operálták 1995-ben. Ezt követően VI Ciszplatin 175 mg/m² és CPA 600 mg/m² dózisú kemoterápiában részesítették.

Az 51 éves asszonyt kiújult hasi tumor miatt 1997-ben ismételten megoperálták. Hasi szórást észleltek, vékonybél-resectiót végeztek az összenövések oldásával. A szövettani eredmény az elsődleges daganat kiújulását igazolta. A szükséges második vonalbeli kemoterápiától 2 intézet is elzárkózott az előzetes kemoterápiák következtében kialakult rossz vesefunkciós értékek miatt. Karnofszky-indexe 70% volt. A szerzők, mivel a beteg többi laboratóriumi paramétere a normális határon belül volt, valamint a CT máj- és lépáttéteket igazolt, Docetaxel 100 mg/m² és Carboplatin AUCx5 kezelést indítottak Calvert-formula szerinti dózisban.

A kemoterápia mellékhatásaként tartós pancytopenia alakult ki. Ennek hátterében csontvelő tbc-t állapítottak meg.

A kemoterápiát időlegesen fölfüggesztették és tbc elleni kezelést alkalmaztak, majd a megkezdett Carboplatin-Docetaxel kúrát folytatták csökkentett dózisban (Carboplatin AUCx4 – Docetaxel 75 mg/m²). Átmeneti komplett remisszió után az 1999. februárban elvégzett CT a májáttét kiújulását mutatta. Ezért ismételten Carboplatin AUCx5 és Docetaxel 75 mg/m² kezelést kapott. Tartós thrombocytopenia lépett föl, melyet thrombocytasuszpenzió többszöri adásával rendeztek. A kivizsgálás kapcsán a tartós thrombocytopenia hátterében lépvénathrombosist diagnosztizáltak. Splenectomiát végeztek. A sebész sem hasi szórást, sem pedig máshol tumoros elváltozást nem talált.

Az anticoagulans kezelés ellenére a bal combban mélyvénás thrombosis alakult ki, mely az alkalmazott terápiára meggyógyult. A páciens ismételt palliatív kemoterápiát kapott azonos protokoll szerint. Thrombocytaszáma normális értékeket mutatott és folyamatos javulás volt észlelhető rákos megbetegedéséből, igen jó életminőség mellett. Karnofszky-indexe 100%.

Sárosi Zsuzsanna dr.

Tüdőrákos beteg gynaecomastiája. Liu, G. és mtsai (Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA): J. Clin. Oncol., 1999, *17*, 1956-1953.

A 45 éves férfi gynaecomastiával és galactorrhoeával jelentkezett. Dohányzott, marihuánát szívott és kokaint használt. Mellei megnagyobbodtak és a bimbókból tejszerű váladék ürült. A szérum β-hCG-szint 8609 ng/ml (a normális érték < 25 μg/l). A jobb tüdő felső lebenyében 2,5 cm átmérőjű képletet mutattak ki. Lobectomiát végeztek. A daganat differenciálatlan nagysejtes ráknak bizonyult. Egy hónappal a műtét után a β-hCG-szint 247 ng/ml és a prolactinszint normális volt. A bimbóból ürülő váladék vízszerű lett. Négy hónappal később mindkét tüdőben számos áttétet mutattak ki. A jobb mellékvesében is metastasist találtak. A szérumban az emelkedett β-hCG és a sokmagvú daganatsejtekben a pozitív β-hCG choriocarcinomás differenciációra utalt. A nagysejtes tüdőrákok felében mutattak ki érzékeny módszert használva β-hCG-t a szérumban vagy a vizeletben, ami rossz prognózist jelent. Szerzők betegének elsődleges daganata β-hCG-t tartalmazott és a β-hCG-szint fluktuációja szoros kapcsolatban volt a daganat terjedéssel. A beteg a kezelést elutasította és hazament.

Jakobovits Antal dr.

Plasztikai sebészet

Az emlőparenchyma rossz eloszlásának becslése a mastopexia és augmentációs emlőplasztika szempontjából. Brink, R. R. (66 Bovet 101 San Mateo, CA 94402, USA): Plast. Reconstr. Surg., 2000, *106*, 491-496.

Az emlő alatti redő elhelyezkedése különböző, de ha abnormálisan magas, lejjebb kell hozni. A szerző szerint a magas inframammaris redő a tubularis emlődeformitás jelentéktelen variánsa, amit a parenchyma kedvezőtlen megoszlásának az „alsó pólus" hypoplasiájának tulajdonít. Tulajdonképpen az emlő egész alsó felének fejletlenségéről van szó. Megítélése szerint az abnormálisan magas emlő alatti redő az emlőptosis látszatát kelti, akkor is, ha a bimbóudvar nincs alacsonyan.

A magas redő kórismét akkor lehet megállapítani, amikor az a bimbó magasságában vagy feljebb van, a ptosis benyomását kelti akkor is, ha a szegycsontincisura-bimbó közti távolság a normális értékeken belül van. A szerző mérései szerint a ptosis látszatát kelti, ha a bimbók 17 cm-rel vannak a sternalis incisurától, és ha a redő elég magasan van. Esztétikailag elfogadható, ha a bimbók a szegycsont incisurájától 25 cm-re vannak és a redő elég alacsonyan van. A szerző a hypoplasiás alsó emlőrészt protézissel javítja. Mivel az Egyesült Államokban a szilikongélbetét nem szerezhető be, sima sóimplantátumot használ submuscularis síkban. Megfelelőnek ítéli mind a bimbóudvar, mind az alacsony redő emelését a redukciós mammaplasztika folyamán. Mérései szerint az emlő alatti redő esztétikailag tetszetős mérsékelt emlőnagyság mellett, ha mintegy 2 cm-rel van a bimbó alatt.

Jakobovits Antal dr.

Sebészet

Alsó végtagi tályog képében jelentkező sigmadiverticulitis. Chankowsky, J. és mtsai (Department of Radiology, Orthopedics, and Colorectal Surgery, Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital and McGill University, Montreal, Kanada): Dis Colon Rectum, 2001, *44*, 1711.

A combtályog aránylag ritka megbetegedés, és szokványosan helyi eredetű: a csontállományból indul ki vagy trauma váltja ki. Mint az intraabdominalis sepsis elsődleges megjelenítője, a combtályog meglehetősen ritka ugyan, azonban jól körülhatárolható entitas.

A 75 éves, ismert vastagbél-diverticulosisos beteg friss panaszai 15 napra nyúlnak vissza: ekkor legfontosabb tünete jobb csípőtáji fájdalma volt, mely miatt egy másik intézetbe került. Távolabbi kórelőzmény: szívinfarctus, cholecystectomia. Radiológiai vizsgálattal gázt lehetett kimutatni az ízületkörnyéki szövetekben, s a vérből *Bacteroides fragilis* tenyészett ki. Medence-CT: gáz a retroperitoneumban, mely a praesacralis térbe és a jobb fartájba is kiterjed.

Kezelés: iv. antibiotikum a valószínűsített retroperitonealis tályog miatt. Miután erre a beteg állapota nem javult, áthelyezték a szerzők intézetébe. Felvételekor láztalan, toxikus állapotra utaló jel nincs, jobb csípőízülete is jól mozgatható; ugyanakkor kifejezett duzzanat észlelhető a jobb far és combhát, valamint a lábikra táján.

Laboratóriumi leletei közül csak a 10 900-as fehérvérsejtszám kóros. CT: kiterjedt penumoperitoneum, gáznyomokkal a praesacralis térben; emellett nagy jobb oldali fartályog, mely caudalisan a lábikráig ér. Vastagbéltükrözés: a sigma súlyos diverticulosisa, de daganat nélkül. A combtályog aspirátuma enteralis kórokozókat tartalmazott.

Kezelés: Timentin, gentamycin és Flagyl.

Laparotomia, mely előtt kétoldali ureterstentet helyeznek be: a medencében kevés serosus folyadék; emellett a sigma egy része lecsúszott a medencébe s a falához tapadt, míg nagyobb hányada a bal ureterhez és az iliacalis erekhez. A medencéből a sigmát kiemelve tályogűr nyílik meg, melyből aerob és anaerob kórokozók tenyészthetők ki *(Bacteroides fragilis, Propionibacterium, Enterococcus* és *Clostridium* speciesek). A maradék sigmát mobilizálva, Hartmann-eljrását alkalmaztak, a tályogűrbe pedig Jackson–Pratt-draineket helyeztek. Ezután a jobb comb tályogját drainálták, melyből így 1,5 liter (!) purulens anyagot ürítettek ki, majd mind a comb distalis részén, mind a lábikrán incisiót végeztek. E beavatkozások után a beteg állapota szépen javult. A kimetszett sigmadarab vizsgálata bizonyította a korábbi diverticulitisperforatiót. Fél év elteltével a beteg minden szempontból gyógyult.

1986-ban *Rotstein és mtsai* 46 olyan combtályogleírást tudtak összegyűjteni, mely másodlagosan keletkezett hasi forrásból (vastagbélrák, -diverticulitis). Mások ugyancsak rákhoz csatlakozó invasiv *Cl. septicum* fertőzésre visszavezethető kóreredetet ismertettek. Így a hasi infectio többféle módon, de caudalis irányban terjedve „süllyedéses" tályogokat okozott az alsó végtagban. Lényeges a folyamat mielőbbi felismerése, mert csak a combtályog drainálása – antibiotikummal vagy anélkül –, az elsődleges megbetegedés kórismézése és kezelése csökkentheti 34%-osra az amúgy 93%-os halálozási arányt.

E ritka, de igen komoly kórjóslatú klinikai entitás ismerete tehát perdöntő az ebben szenvedők gyógyulási esélyeinek javításában.

Major László dr.

A suicidium

Öngyilkossági arányszám Kínában 1995–1999. Phillips, R., Li, X., Zhang, Y. (Beijing Suicide Research and Prevention Center (Beijing Hui Long Guan Hospital, Beijing 100096 China and Department of Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) [Dr. Michael R. Phillips (e-mail: phillips@public3.bta.net.cn)]: Lancet, 2000, *359,* 835-840.

Az öngyilkosság Kínában jelentős népegészségügyi kérdés: az összhalálozáson belül az 5., a népességcsökkenéssel járó életévveszteséget tekintve a 4. helyen áll az országban. Az adatok azonban igen nagy szórást mutatnak: 100 000 lakosra számítva 13,9-től 30,3-ig változnak. A szerzők ezért az 1995–1999-es időszak adatait elemzik, eltérő források felhasználásával, a becslés módszerét alkalmazva. Az eltérések fő okát az adja, hogy Kína nem rendelkezik az egész lakosságra kiterjedő népességi regisztrációs rendszerrel. A WHO számára megadott halálozási adatokat a helyileg gyűjtött, a lakosság 10%-át felölelő (ez is több, mint 100 millió egyént érint) adatrendszer szolgáltatja. Ebben az adatrendszerben azonban a városi lakosság a falusi lakossághoz viszonyítva nagyobb szerepet játszik. Míg a megfigyelt időszakban csak a lakosság 22%-a élt városokban, a regisztrációs rendszerben szereplő adatok 55%-ban városi lakosoktól származnak. Ez nagymértékben torzítja az öngyilkosságra vonatkozó halálozási adatokat.

A szerzők által alkalmazott becsléssel azt találták, hogy az öngyilkossági arány a megfigyelt 5 évben évi 23,0/százezer lakosra számítva, az összhalálozás 3,6%-át teszi ki. A 15–34 éves korosztályra vonatkoztatva azonban az öngyilkos halálozás az összhalálozás vezető okát, 19%-át képezi. Fiatal nők között különösen kiugróan magas, 25%-ot ér el. Ezt főleg a fiatal falusi nők közötti magas arányok okozzák. Általában véve is a falusi lakosság körében az öngyilkossági arány több, mint háromszorosa a városinak.

A kérdések vizsgálatára kevés átfogó és rendszeres publikáció ismert. A jelenségekre vonatkozó magyarázatok között a falun élő nők alacsony társadalmi státusát és életlehetőségeit, az öngyilkosságot érintő megengedő közfelfogást, az alacsony szintű, igen korlátozott társadalmi támogatási rendszereket említik. A falun élők körében az öngyilkosság eszközei leginkább a könnyen hozzáférhető peszticidek. A korábbi adatok alacsony megbízhatósága miatt az öngyilkossági arányok hosszabb távú összevetése kérdéses. Az ötéves vizsgált időszakon belül az arányok stabilitást mutatnak.

A szerzők elemzik a regisztrációs rendszer sajátosságait, a Kínában fellépő gyors modernizációból, a falu és a város közötti gyorsuló mobilitásból adódó és kutatásokkal csak részben vizsgált és feltárt problémákat. Jelzik, hogy kidolgozás alatt áll egy Nemzeti Öngyilkosság-megelőző Program, és megkezdte munkáját jelentős külföldi támogatással a Pekingi Öngyilkosság-kutató és -megelőző Központ.

Tényi Jenő dr.

Szív- és keringési betegségek

Befolyásolja-e a nemi hovatartozás az első lépésben percutan coronariaintervencióval kezelt akut myocardialis infarctus kimenetelét? Milihi, J., Kastrati, A. és mtsai (Deutsches Herzzentrum, Erste Medizinische Klinik Technische Universität, Lazarettstrasse 36., 80636 Munich, Németország): JAMA, 2002, *287,* 210-215.

Az utóbbi évtizedekben a cardiovascularis megbetegedések és ezek közül is az akut myocardialis infarctus (AMI) a vezető halálokok között szerepelnek mind a férfiaknál, mind a nőknél.

A gyógyszeres terápia fejlődésével, majd az iv. thrombolysis színre lépésével, az utóbbi években a percutan coronariaintervenciók (PCI) egyre szélesebb körű elterjedésével az AMI-s betegek túlélési aránya lényegesen javult. Számos felmérés tanúsítja ezt, ugyanakkor – noha a tanulmányok elsődleges célja nem ez volt – azt sugallják, hogy ez a tendencia csak a férfiaknál figyelhető meg.

A szerzők olyan felmérést készítettek, amiben azt vizsgálták, hogy a női nem befolyásolja-e az AMI kimenetelét olyan, válogatás nélküli beteganyagon, akiknél a myocardialis infarctust a perfusiót helyreállító agresszív stratégia alapján – döntően PCI-val kezelték. Egy hatéves időtartam alatt 1937 beteget, köztük 502 nőt és 1435 férfit vettek fel kardiológiai centrumukba AMI miatt.

A megállapított kritériumok alapján felállított diagnózist követően mind a férfiaknál, mind a nőknél nagy esetszámban és körülbelül azonos arányba végeztek coronarographiat és ezt követően szintén körülbelül azonos arányban indították el a reperfusiós terápiát, ami 86%-ban PCI volt. A betegek 2/3-a a reperfusiós terápia részeként glikoprotein IIb/IIIa gátló abciximabot is kapott. Az elsődleges kezelést követően nők és férfiak egyenlő arányban részesültek béta-receptor-blokkoló-, ACE-gátló- és statinkezelésben. Az utánkövetési adatokat 30 nap, 6 hónap és egy év elmúltával gyűjtötték be. Az elsődleges szempont a bármilyen okból bekövetkezett mortalitás, a reinfarctus és a stroke.

A demográfiai adatokat nézve a nők szignifikánsan idősebbek voltak, nagyobb számban fordult elő e csoportban hypertonia és diabetes, vi-

szont kevesebben dohányoztak. Infarctus, coronaria bypass műtét, vagy PCI viszont a férfiaknál szerepelt szignifikánsan gyakrabban az anamnézisben. A nők a tünetek jelentkezésétől számítva később kerültek kórházba, és náluk gyakrabban lehetett anterior lokalizációjú infarctust diagnosztizálni.

A szerzők részletesen ismertetik eredményeiket és az alkalmazott statisztikai módszereket. Egyik utánkövetési állomásnál sem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a nők és a férfiak mortalitás aközött. Egy év elteltével a nőknél a mortalitás 13,8%, (68 beteg), a férfiaknál 12,9% (184 beteg) volt. Mivel a nők és férfiak között szignifikáns életkorkülönbség volt, ennek statisztikai korrigálását követően a halálozási arány a nőknél még alacsonyabbnak is bizonyult. A szerzők legfontosabb megállapításuknak azt tartják, hogy ezzel a reperfusiós stratégiával kezelt nők és férfiak között a betegség prognózisát tekintve nincs különbség a két csoport között, a betegség jelentkezésekor fennálló szignifikáns életkorkülönbség ellenére sem.

A thrombolysis életmentő szerepét kétségtelennek tartják, és egyre szélesebb körben való alkalmazásával is egyetértenek. Vannak azonban betegek, akiknél kontraindikált és ez az érintett betegeknél jelentős rizikófokozódást eredményez. Ilyen esetekben az intervenciós terápia alkalmazása ezt a rizikót számottevően csökkentheti és ez lehet egyik oka annak, hogy a nők mortalitási aránya vizsgálati anyagukban javult. További vizsgálatok elvégzését indokolja, hogy 1. csak egy centrumra korlátozódott ez a felmérés, 2. a viszonylag kis esetszám csökkenti az alkalmazott statisztikai módszerek hatékonyságát, és emiatt potenciálisan fontos interakciók veszthettek el.

Felhívják a figyelmet arra, hogy eredményeik nem alkalmazhatók olyan centrumokban, ahol nincs mód PCI végzésére, végezetül kihangsúlyozzák, hogy túl kevés beteget kezeltek első lépésben thrombolysissel ahhoz, hogy megállapíthassák, vajon nem kaptak volna-e hasonló eredményt, ha a thrombolysis lett volna a választott elsődleges kezelési mód.

Eredményeik alapján a nembéli hovatartozás önmagában nem játszhat döntő szerepet abban, hogy akut myocardialis infarctusban a perfusio helyreállítására első lépésben elvégezzük-e a percutan coronariaintervenciót.

Soltész Beáta dr.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **MAZSIHISZ Szeretetkórház** orvos-igazgatója pályázatot hirdet a kórház belgyógyászai osztályán (gerontológiai profil) *egy fő belgyógyász szakorvos* vagy közvetlen szakvizsga előtt álló kolléga részére.
Pályázatokat a következő címre kérjük: *dr. Deutsch Zsuzsanna* orvos-igazgató, 1145 Budapest, Amerikai u. 53-55.
Telefon: 251-95-68

A **MAZSIHISZ Szeretetkórház** (1145 Budapest, Amerikai út 53–55.) kollégák jelentkezését várja *ügyeleti munka* ellátására, *belgyógyász szakorvos* vagy licence vizsgával rendelkező rezidens személyében.
Részletek megbeszélésére következő telefonszámokon kérjük hívását: 251-95-68, *dr. Deutsch Zsuzsanna* orvos-igazgató vagy 251-32-60, *dr. Galambos Sándor* osztályvezető főorvos.

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.

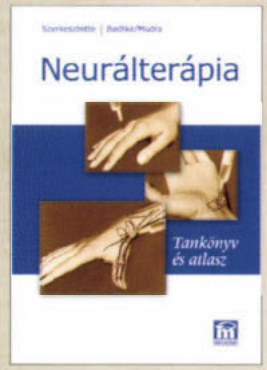
We are looking for applicants for very attractive job positions in the *USA* in the following areas: Life Science, Chemistry, Biology.
For more information please visit: *www.simply-logistics.com* or send you CV to *info@simply-logistics.com*

A **Pest megyei Flór Ferenc Kórház** orvos-igazgatója a *Sebészeti Osztályra* (Sebészet, Érsebészet, Plasztikai sebészet) felvételt 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 János* osztályvezető főorvostól.
Telefon: 06-28-506-541

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



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.

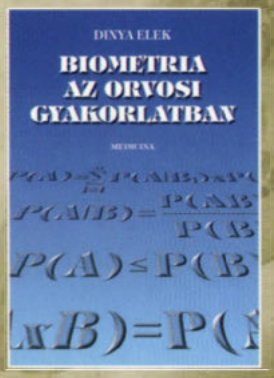
Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban



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

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



Takács Sándor

A nyomelemek nyomában

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

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

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

Szerkesztette: Nagy Erzsébet



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

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

MEDICINA 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 a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 33. szám 2002. augusztus 18.

490 Ft

Az apolipoprotein E és a magzati trisomiák kialakulása 1923

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Mometazon furoat hatékonyságának vizsgálata. A gyógyszer hazai bevezetését követő első pollenszezon gyakorlati tapasztalatai 1929

KATASZTRÓFAMEDICINA

Mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus 1935

AZ ÁPOLÁS KÉRDÉSEI

Leonardo da Vinci-program az ápolásért 1941

RITKA KÓRKÉPEK

Epeúti obstrukciót okozó neurofibroma Recklinghausen-kóros betegben 1947

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1951

BESZÁMOLÓK 1965

KÖNYVISMERTETÉSEK 1966

HÍREK 1968

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

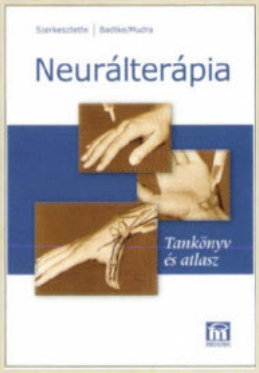


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 33 • 1921–1968 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 33. szám – 2002. augusztus 18.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 33. szám – 2002. augusztus 18.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 18., 2002. Volume 143. No. 33.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az apolipoprotein E és a magzati trisomiák kialakulása
Nagy Bálint dr., Papp Zoltán dr. 1923

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Mometazon furoat hatékonyságának vizsgálata. A gyógyszer hazai bevezetését követő első pollenszezon gyakorlati tapasztalatai
Farkas Henriette dr., Pintér Judit dr., Kalabay László dr., Jakab László dr., Visy Beáta, Fekete Béla dr. 1929

KATASZTRÓFAMEDICINA

Mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus
Ongrádi József dr. 1935

AZ ÁPOLÁS KÉRDÉSEI

Leonardo da Vinci-program az ápolásért
Gábor Katalin dr., Csanádi Lajosné, Helembai Kornélia, Szögi Zoltánné, Tulkán Ibolya, Unginé Kántor Katalin 1941

RITKA KÓRKÉPEK

Epeúti obstrukciót okozó neurofibroma Recklinghausen-kóros betegben
Bajor Judit dr., Garamszegi Mária dr., Grexa Erzsébet dr., Anga Béla dr., Papp Gábor dr., Beró Tamás dr. 1947

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1951

BESZÁMOLÓK 1965

KÖNYVISMERTETÉSEK 1966

GYÓGYSZERHÍRADÓ 1967

HÍREK 1968

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1968

The apolipoprotein E and the development of trisomies
Nagy, B., Papp, Z. 1923

CLINICAL STUDIES

The efficacy of mometasone furoate nasal spray in seasonal allergic rhinitis
Farkas, H., Pintér, J., Kalabay, L., Jakab, L., Visy, B., Fekete, B. 1929

CATASTROPHIC MEDICINE

Microbial warfare and terrorism
Ongrádi, J. 1935

NURSING'S QUESTIONS

Project Leonardo da Vinci for the better nursing care
Gábor, K., Csanádi, L., Helembai, K., Szögi, Z., Tulkán, I., Unginé Kántor, K. 1941

RARITIES

Neurofibroma caused bile duct obstruction in a patient with Recklinghausen's disease
Bajor, J., Garamszegi, M., Grexa, E., Anga, B., Papp, G., Beró, T. 1947

FROM THE LITERATURE 1951

CONGRESS REPORTS 1965

BOOK REVIEWS 1966

DRUG NEWS 1967

NEWS 1968

Az apolipoprotein E és a magzati trisomiák kialakulása

Nagy Bálint dr. és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Papp Zoltán dr.)

A számbeli kromoszóma-rendellenességek a leggyakrabban megfigyelhető genetikai elváltozások az újszülötteknél és az abortumoknál. A leggyakoribb rendellenességek a 21-es, a 18-as és a 13-as kromoszómák trisomiái. Ezek kialakulásának oka a mai napig ismeretlen. Az apolipoprotein E molekulára és annak alléljaira irányult az utóbbi időben a figyelem, de ellentmondóak az eddigi eredmények. Ebben az összefoglaló referátumban a szerzők az eddigi irodalmi adatokat hasonlítják össze saját eredményeikkel. Nagyobb számú trisomiás és egészséges kontroll csoport DNS-mintáiban PCR-RFLP-módszerrel határozták meg az apo E allélok előfordulási gyakoriságát. Nem mutatkozott különbség az egészséges magyar populáció és a trisomiás magzatok csoportjában az apolipoprotein E allélok előfordulási gyakoriságában. Eredményeik az irodalmi adatokkal egyezést mutatnak és annak szerves részét képezik. Ismertetik a magzati trisomiák kialakulására felállított elméleteket is. Felhívják a figyelmet továbbá a trisomiák kialakulásának magyarázatára a legutóbbi időben felmerült mitochondrialis DNS-mutációs elméletre, amely még bizonyításra szorul.

Kulcsszavak: magzati trisomia, Down-szindróma, apolipoprotein E, allél

The apolipoprotein E and the development of trisomies. Chromosomal abnormalities are the most frequent genetic disorders observed in live births and miscarriages. Trisomies 21, 18, and 13 are the most frequently observed aneuploidy conditions among them. The biologic mechanism of this phenomenon remains unknown. Apolipoprotein E and its alleles have become the focus of the investigations lately. In this review the authors combined the available data from the literature and compared those results with their own observations. Their results based on determination of apo E alleles by PCR-RFLP method from DNA samples combined from trisomic conceptuses and healthy blood donors in the same population. They did not find significant difference in the distribution of apo E alleles, like it was published in several other author's works. The authors discuss the available theories for the development of trisomic conditions and call the attention for the theory of mtDNA mutations as the possible factor.

Key words: trisomy, Down syndrome, apolipoprotein E, allele

A trisomiák kialakulásának vizsgálata izgalmas orvosi és tudományos kérdéseket vet fel. *Lejeune és mtsai* 1959-ben írták le először a 21-es kromoszóma trisomiáját (32). A mongolizmus elnevezést használták e fenotípus megnevezésére. Ez egy XIX. századi nézetből ered, amikor hibásan, a betegséget a fejlett kaukázusi rassz alacsonyabb rendű, mongol rasszá való alakulásából származtatták. A Down-szindróma elnevezés annak a *John Langdon Down* angol orvosnak állít emléket, aki először írta le a klinikai tüneteket. Egy 1959-es publikáció említette először, hogy az e kórban szenvedők eggyel több kromoszómával rendelkeznek, és ez az alapja a jellegzetes kórkép kialakulásának. Később kiderült, hogy *Lejeune és mtsai* tévesen határozták meg a kromoszómákat, és amit 21-es kromoszómának határoztak meg, az a legkisebb kromoszóma, a 22-es volt. Ennek ellenére tudománytörténeti szempontból igen értékes a megfigyelésük (32).

Klinikailag a 18-as trisomia sokáig nem volt ismert, *Edwards és mtsai* írták le először 1960-ban, és róla is nevezték el az ezzel a trisomiával együtt járó fenotípust (15). Mivel a 17-es és 18-as kromoszómákat a sávozási technika bevezetése előtt nehéz volt megkülönböztetni, 17–18-as trisomiának, vagy E típusú trisomiának is nevezték kezdetben.

A 13-as trisomia szintén 1960-ban került publikálásra. *Patau és mtsai* cikke Edwards-ék közleményével ugyanazon Lancet számban jelent meg (38). A fenotípus már évszázadokkal ezelőtt ismert volt, csak eredetét nem ismerték. A fenotípust leírójáról, Patauról nevezték el.

Az autoszomális trisomiák leggyakoribb formája a 21-es trisomia, 1/700 előfordulási gyakorisággal, amely az esetek 95%-ában egyszerű trisomia, kb. 5%-ában centrikus fúzió, azaz transzlokáció, és elenyésző százalékban mozaik formában is keletkezhet. A 21-es trisomia kialakulása függhet az anyai életkortól, míg a transzlokációk attól függetlenek (42).

Az újszülötteknél megfigyelhető autoszomális trisomiák azokat a kromoszómákat érintik, amelyek viszonylag kicsik. A 21-es trisomia az egyik legkisebb autoszómát érinti. Méretét tekintve a 18-as kromoszóma és a 13-as kromoszóma szintén kicsi. Nem véletlen, hogy először a 22-es és a 21-es kromoszóma teljes szekvenálása történt meg (14, 22). A két kromoszómát összehasonlítva, a 21-es csak 225 gént tartalmaz, azaz génekben szegényebb. A 22-es kromoszóma kisebb mérete ellenére 545 gént tartalmaz. A teljes humán génkészlet kb. 40 000 génre becsülhető a legújabb eredmények alapján, jóval kevesebb

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

annál a 120–140 000-nél, amit korábban feltételeztek. A 21-es kromoszóma az autoszomális teljes genom 1,63%-a, a 18-as kromoszóma a 2,72%-a, a 13-as kromoszóma 3,83%-a.

Az anyai életkor szerepe

A trisomiák kialakulásának megfejtése régóta foglalkoztatja a kutatókat. Számos Down-szindrómát tanulmányozó vizsgálat született. Egyes szerzők az előfordulási gyakoriságot gyűjtötték össze különböző populációkban, mások azt igyekeztek megállapítani, hogy melyik szülő kromoszómakészletéből származik az extra kromoszóma, s ebből vontak le következtetéseket. Előtérbe került az egyes biokémiai markerek meghatározása, s azok szerepének vizsgálata.

Az első átfogó tanulmányok, köztük magyar adatok is, a hatvanas évek végén, a hetvenes évek elején jelentek meg. *Higurasi és mtsai* 321 japán esetet közöltek 1969-ben (23). *Papp és mtsai* 362 Down-szindrómás adatait dolgozták fel (37). A demográfiai adatok összegyűjtése eredményezte, hogy az előfordulási gyakoriságot pontosan meghatározták az egyes populációkban, és fény derült arra a lényeges tényre, hogy az anyai kor előrehaladásával a Down-szindróma előfordulási gyakorisága lényegesen megnövekszik. Már 1934-ben *Penrose* összeállítást készített, amelyben az anyai életkor ötéves intervallumaiban tünteti fel a Down-szindróma előfordulási gyakoriságát. Kimutatja, hogy 35 éves kor fölött az előfordulás jelentősen megugrik (39). Ez a megállapítás a mai napig érvényes, csak *Collmann* és *Stoller* tanulmánya hozta előre a határt a 30–34 év közötti intervallumba (11). *Hook* és *Chambers* évenkénti bontásban tanulmányozzák a Down-szindróma előfordulását 1977-ben, és adataik azt mutatják, hogy 20 és 30 éves anyai életkor között lineárisan nő a rizikó, viszont 33 éves kortól már logaritmikusan (25, 48). Ennek ellenére a mindennapi gyakorlatban a 35 éves korhatár maradt a mérvadó (18, 30, 42).

Genetikai markerek vizsgálata

A trisomiák kialakulásának megfejtésére az idők folyamán nagyon sok paramétert vizsgáltak a kutatók, felhasználták az újabb eredményeket, de ez esetben eddig még nem jártak sikerrel (6, 13, 19).

Az AB0-vércsoport, majd a HLA-antigének hatását vizsgálták meg legelőször, utána következett a vörösvértestek és fehérvérsejtek enzimvariánsainak tanulmányozása, mind sikertelenül. *Brackenridge és mtsai* a vörösvértestek savas foszfatáz típusait határozták meg 171 betegben és 200 kontrollban (7). Úgy találták, hogy az AB fenotípus ritkábban fordul elő Down-szindrómában szenvedőkben. *Rundle* és *Sudell* 253 beteg és 402 kontroll vizsgálatakor viszont nem talált semmi különbséget az egyes csoportok között (44). A haptoglobin típusainak meghatározása hasonlóan ellentmondó eredményeket hozott (5, 43).

Ez után az alfa-1-antitripszin vizsgálata következett. Ez a protein a sejtproteázok fontos inhibítora, s legalább 25 elektroforetikus variánsát írták le. Számos betegséget hoztak kapcsolatba az egyes variánsok előfordulásával (27), a krónikus obstructiv tüdőbetegség és a gyermekkori cirrhosis például a ZZ fenotípussal jár együtt, a bilateralis atresia az MZ fenotípussal. *Aarskog* és *Fagerhol* figyeltek meg összefüggést először a Down-szindróma és az alfa-1-antitripszin egyes fenotípusainak előfordulása között (1). *Breg és mtsai* (8) ezeket a megfigyeléseket próbálták igazolni: 450 Down-szindrómás és 510 egészséges személy mintáit tanulmányozták, azonban nem találtak lényeges különbséget a Pi variáns előfordulásában. Majd a csoportokat kor szerint is lebontották, ekkor a fiatalabb anyáknál a Pi variáns gyakoribb előfordulását találták. További vizsgálatok alapján azonban arra a következtetésre jutottak, hogy az alfa-1-antitripszin nincs hatással a 21-es trisomia kialakulására (8).

Apolipoprotein E polimorfizmus hatása

Az apolipoprotein E (apo E) a chylomicron és a VLDL katabolikus termékeinek egyik fő fehérjéje és a HDL alkotóeleme. Az apo E ligand az LDL- és a VLDL-receptor számára. Fontos szerepet játszik a lipidmetabolizmusban (10, 16, 29, 33). Felépítésére jellemző, hogy a molekula egy 299 aminosavból álló arginingazdag glikoprotein, amelynek molekulasúlya 34 200. Főként a máj parenchymasejtjeiben szintetizálódik, de a szervezet egyéb sejttípusai is termelik.

A humán apo E gént *Rall és mtsai* 1982-ben a 19. kromoszómára térképezték fel (41). A gén struktúrája polimorfikus 3 alléllal, ezek három fajta proteint kódolnak: az E2-t, E3-at és az E4-et. A három isoform a 112. és a 158. helyen különbözik az aminosav-szekvenciában. A populációban a leggyakoribb az E3-as allél, amely ciszteint tartalmaz a 112. és arginint a 158. pozícióban. Az apo E2-nél cisztein, az apo E4-nél arginin található mindkét pozícióban (41), ennek következtében ezeknek a molekuláknak más a töltésük, és különbözőképpen kötődnek az LDL-receptorhoz. Az apo E4 és E3 közel azonos módon kapcsolódik, míg az E4 aktivitása csak kb. 2%-a az E3-énak (49). Az apo E3 a leggyakoribb allél kb. 75% gyakorisággal, az E2 alacsonyabb össz- és LDL-koleszterin-szinttel (III-as típusú hyperlipidemia), az E4 allél pedig emelkedett össz- és LDL-koleszterin-szinttel jár együtt.

Az apolipoprotein E feno- és genotipizálás fontossá vált a kombinált hyperlipidaemiában szenvedő, valamint a neurológiai tüneteket mutató betegek differenciáldiagnózisában (12). Érdekes megfigyelést tettek közzé a kutatók 1993-ban: mind a sporadikus, mind a familiáris Alzheimer-kórban szenvedőknél az apo E4 allél gyakoribb előfordulását figyelték meg. A familiáris esetek 80%-ában, a sporadikus esetek 45–64%-ában legalább egy apo E $\varepsilon 4$ allél volt kimutatható (45, 46).

Avramapoulos és mtsai 1996-ban arról számoltak be, hogy az apo E $\varepsilon 4$ allél gyakrabban fordul elő

Down-szindrómában szenvedő gyermekek édesanyjánál, mint a kontrollpopulációban (4). Feltételezték, hogy ez ugyanolyan rizikófaktor, mint ami az Alzheimer-kór kialakulásához vezet. A két betegség közötti hasonlatosságok is ebben erősítették meg őket. A pontos hatásmechanizmus kiderítésére az apo E biológiai szerepének további vizsgálatát tartották szükségesnek petesejtekben (4). *Hansen és mtsai* 1998-ban több országból gyűjtöttek mintákat, és az apo E ε2 allél gyakoribb előfordulását figyelték meg 18-as trisomiás magzatok édesanyjánál (21).

Nagyon sok hasonlatosság figyelhető meg az Alzheimer-kór és a Down-szindróma között. *Hyman és mtsai* az apo E genotípussal kapcsolatos epidemiológiai különbségeket tanulmányozták (26). Megnövekedett β-amiloid protein lerakódások figyelhetők meg mindkét betegségben az agyi laesiókban és az agyi vérerekben. Az apo E allélok előfordulási gyakorisága azonban különbözött.

A világon a magyar populáció cardiovascularis morbiditása és mortalitása az egyik legmagasabb. A magyarországi lipoprotein E isoformok előfordulásáról azonban csak néhány publikációból nyerhetünk információt. Az első tanulmányban az apo E fenotipizálása izoelektromos fókuszálással történt. A szerzők 202 egészséges magyar véradó adatait közölték nyolc másik populáció adataival együtt (20). Egy másik csoport, *Kálmán és mtsai* 1997-ben egy kisebb, Alzheimer-kórban szenvedő populáció apo E frekvenciáit ismertetik PCR-RFLP-módszerrel nyert eredményeik alapján (28).

Saját vizsgálatok: apolipoprotein E allél- és genotípusfrekvenciák trisomiás magzatok csoportjában és egészséges kontrollcsoportban

Intézetünkben egy nagyobb létszámú magyar populáció és aneuploidiát mutató magzatok csoportjának DNS-mintáiból PCR-RFLP-módszerrel meghatároztuk az apo E allélok előfordulási gyakoriságát, és megvizsgáltuk, van-e szerepe a trisomiák kialakulásában. Ötvenhat trisomiás mintából (21-es trisomiás 30, 18-as trisomiás 17, 13-as trisomiás 9) izolált DNS-ből határoztuk meg az apo E allélokat. Kontrollként 253 egészséges véradó EDTA-s vérmintájából izolált DNS-t használtunk (35, 36). Az apolipoprotein E allélok meghatározása *Hixon és mtsai* módosított PCR-RFLP-technikájával történt (24, 35, 36).

Az 56 trisomiás mintából 10 (8,9%) ε2, 86 (78,8%) ε3, 16 (14,3 %) apo E ε4 allélt határoztunk meg. A kontrollcsoportban, amely 506 allélt reprezentált, 52 (10%) ε2, 412 (82%) ε3, 41 (8%) apo E ε4 allél volt kimutatható. A statisztikai analízis nem mutatott szignifikáns eltérést a vizsgált allélok eloszlásában.

Az egyes trisomiás csoportok egyenkénti analizálása során a 18-as trisomiás csoportnál az apo E ε4 allél 20%-al (vs. 8,1%) gyakoribb előfordulása volt megfigyelhető ($p < 0,05$). A többi csoportnál is adódott eltérés, a 13-as trisomiás csoportnál a p-érték 0,07 volt, azonban ez és a 21-es trisomiás csoportra kapott különbség szintén nem mutatkozott szignifikánsnak az alkalmazott statisztikai próbával (Fisher-teszt, CI 95%).

A genotípusok vonatkozásában az összesített trisomiás csoportban *ε2/2* 0 (0%), *ε2/3* 8 (14%), *ε2/4* 2 (4%), *ε3/3* 33 (59%), *ε3/4* 12 (21%) és *ε4/4* 1 (2%) volt kimutatható, míg a kontrollcsoportban ε2/2 5 (2%), ε2/3 41 (16,2%), ε2/4 2 (0,8%), ε3/3 33 (66%), ε3/4 37 (14,6%) és ε4/4 1 (0,4%). A statisztikai analízis nem mutatott lényeges eltérést a két vizsgált csoport között. Nagyobb trisomiás esetszám nagyobb statisztikai erőt jelentene, s esetleg mutatkozna különbség a csoportok között.

Megbeszélés

Az apolipoprotein E szerepe a trisomiák kialakulásában

Az a megfigyelés, hogy az apo E ε4 allél független rizikófaktor az Alzheimer-kór kialakulásában, erre a molekulára irányította az érdeklődést a trisomiák kutatásában is. Az Alzheimer-kór és a Down-szindróma között sok a hasonlatosság. Mind a két betegségben megnövekedett béta-amiloid-lerakódás tapasztalható a cerebralis laesiókban és a cerebralis véredényekben, a legújabb kutatási eredmények alapján azonban a senilis plakkok kialakulásának mechanizmusa különböző (45, 46). A 21-es trisomia esetében nagy plakkok figyelhetők meg, amelyek képződése a fokozott béta-amiloid-termelés következménye, valószínűleg az amiloid gén fokozott aktivitásának eredményeként. A gén a 21-es kromoszóma q22-es régiójában található. Ez a régió tűnik kritikusnak a Down-szindróma fenotípusának a kialakulásában. Alzheimer-kórban kisebb amiloidplakkok alakulnak ki, ami lassabb és hosszabb idejű lerakódás következménye, a kialakulás patomechanizmusa ezek szerint különbözik.

Érdekes megfigyelés volt az is, hogy olyan Down-szindrómás betegeknél, akik megélték az ötven-hatvan évet, ereikben atherosclerosis nem volt kimutatható. *Yla-Herttuala és mtsai* (50) például kevés laesiót és kevés kálciumlerakódást találtak 15 beteg coronariaartériáit vizsgálva. A Down-szindrómás betegek lipidszintjei is teljesen eltérő adatokat mutatnak a különböző szerzők munkáiban, egyelőre nincs konszenzus a kutatók között. Egyes szerzők, így *Boccini és mtsai* (6) magas koleszterin- és triglicéridszinteket találtak tizennyolc 21-es trisomiás magzat szérummintáiban. Ők úgy gondolták, hogy a magas triglicéridszint inkább a nem kielégítő placentaműködésből ered, mintsem a trisomia jelenlétéből.

Hyman és mtsai (26) az apo E ε4 magasabb előfordulási gyakoriságát írták le Alzheimer-kórban szenvedőknél, míg Down-szindrómában ezt nem tapasztalták. *Avramopoulos és mtsai* (4) viszont gyakoribb apo ε4 allélfrekvenciát mutatott ki Down-kóros

gyermeket szült fiatal anyák csoportjában. Ők ezt rizikófaktornak tekintették a Down-kór kialakulásához, továbbá javasolták az apolipoprotein E szerepének további vizsgálatát a petesejtekben. *Hansen és mtsai* (21) szintén hasonló vizsgálatokat végeztek, több országból gyűjtötték össze mintáikat. Ők az apo ε2 allél gyakoribb előfordulását írták le a 18-as trisomiás magzatok csoportjában. Itt azonban nem szabad elfelejteni, hogy etnikailag különböző csoportokban eltérések mutatkoznak az egyes allélok előfordulási gyakoriságában. Tehát a kontrollcsoport megválasztása problémát jelent ezen munkák értékelésekor.

Magyarországon a pontos apo E allél eloszlás nagyobb populációban pontos demográfiai adatokkal csak saját munkánkban került meghatározásra (36). Az általunk kapott apo E allél eloszlás szinte megegyezik a *Kálmán és mtsai* által közölt adatokkal, akik egy kisebb kontrollcsoportban hasonló allél eloszlást kaptak PCR-RFLP-módszerrel (28). A trisomiás magzatok mintáiból nyert adataink is értékesek. A Down-szindrómás csoportban kapott eredményeinket többek között alátámasztja a közelmúltban megjelent olasz csoport munkája is, akik szintén nem találták az apo ε4 allél gyakoribb előfordulását ebben a csoportban (2).

A trisomiás magzatok csoportjából eddig még nem kerültek meghatározásra apo E allélok, csak az anyák DNS-mintáiból. Így lehetőség nyílt számunkra arra is, hogy azon magzatokról is nyerjünk információt, amelyek esetleg olyan súlyos elváltozásban szenvednek, hogy sorsuk korai spontán abortusszal zárul. Tehát a csak megszületett trisomiások csoportját vizsgáló tanulmányok eredményei nem teljesek, következtetéseik esetleg tévesek is lehetnek. Ezek figyelembevételével sem mutatkozik ellentmondás a saját és más csoportok eredményeivel. *Saunders és mtsai* (45), továbbá *Pickering és mtsai* (40) szintén nem találtak eltérő apo E allél eloszlást Down-kórban szenvedő betegek csoportjában, míg az Alzheimer-kórban szenvedőknél az apo E ε4 allél gyakoribb előfordulása volt megfigyelhető.

Véleményünk szerint az apo E allélok további vizsgálata szükséges az egyes aneuploidiák (13-as és 18-as) kialakulásában betöltött esetleges szerepének tisztázására. A legmodernebb genotipizáló kitek jelentősen megkönnyítik az egyébként munkaigényes eljárást (Roche, LightCycler).

Különböző elméletek születtek, *Avramopoulos és mtsai* (4) szerint a petesejtek microcirculatiójában eltérések jelentkezhetnek, amelyek az osztódási orsó működésének zavarát okozhatják, ez vezethet a trisomia kialakulásához. Az ε4 allélt hordozók magasabb koleszterinszinttel rendelkeznek, amely erősen atherogen, s az oxigénhiányos folliculusban az osztódási orsó nem képes megfelelő módon működni. Más csoport szerint ez az eltérő antioxidáns aktivitással hozható összefüggésbe. Az apo ε2 a legjobban védő molekula az oxidációval szemben, ezt követi az apo ε3, majd apo ε4 (21,34).

Mások szerint a microtubulushoz kapcsolódó proteinek isoformspecifikusan kötődnek, és így szerepet játszhatnak a microtubulus stabilitásában és funkciójában. Tehát, ahol mind a két apo E allél ε4, ott várható a leggyakrabban trisomia kialakulása (21, 46, 47).

Farrer és mtsai (17) a D21S11 alléljainak, az apo E alléljainak és a béta-amiloid protein termelődését vizsgálták Down-szindrómás és egészséges kontroll csoportokban. Ők összefüggést találtak egyes D21S11 allélok előfordulása és a Down-szindróma jelenléte között.

Ez az egyetlen olyan betegség, amely az Alzheimer-kórhoz hasonló agyi elváltozásokkal jár. A dementia mind a két kór tünete, ugyanakkor a kialakulás oka még nem teljesen ismert. A béta-amiloid gén egyes mutációi is hozzájárulhatnak a korai Alzheimer-kór kialakulásához. Down-szindrómában viszont a béta-amiloid protein túltermelése a három példányban jelen lévő amiloid praecursor protein génre vezethető vissza. A vizsgálati csoportokban meghatározták az apo E allél gyakoriságát. Feltételezték, hogy az apo E ε2 allél védő hatású, míg az ε4 allél a neurológiai tüneteket súlyosbító hatású lesz. Az átlagos populációban ugyanis ez a tendencia figyelhető meg. A Down-szindrómás csoportban nem találtak lényeges különbséget a dementia súlyossága és az apo E genotípusok előfordulási gyakorisága között, viszont a D21S11 allél eloszlásával igen. Ez azért is érdekes, mert multiplex fluoreszcens PCR során a trisomiák szűrésére használt egyik marker éppen a D21S11. Ezek az eredményeink még feldolgozásra várnak. Ez az allél 1cM távolságra helyezkedik el az amiloid protein praecursor géntől. A D21S11 allélfrekvencia különbözött a Down-szindrómás, a dementiában szenvedő, valamint az egészséges kontroll csoportokban. Ezt a megfigyelést azonban további vizsgálatokkal szükséges igazolni, s esetleges diagnosztikai markerként való bevezetéséről gondolkodni.

Lai és mtsai (31) 100 Down-szindrómában szenvedő felnőttet (35-től 79 éves korig) vontak be vizsgálatukba, és szintén az apo E allél eloszlását határozták meg. Eredményeik azt mutatták, hogy az apo E allél eloszlása nem különbözött az átlagos populációban megfigyelhetőtől, valamint nőbetegeknél gyakrabban figyeltek meg dementiát. Ennek oka azonban nem az apo E allélok eltérő eloszlásából ered.

Összefoglalva az apo E allél vizsgálatával kapcsolatos irodalmi adatokat és saját eredményeinket megállapítható, hogy az egészséges populációban és 21-es trisomiás csoportban nincs lényeges különbség az apo E allél eloszlásában, és feltehetőleg nincs szerepe a Down-szindróma kialakulásában. Legújabban a figyelem a mitochondrialis DNS mutációira irányult (3). A sejtek öregedésével a mutációk a mtDNS-ben megszaporodnak. A mtDNS anyai eredetű, továbbá az esetek zömében a fölös 21-es kromoszóma szintén anyai eredetű, így ez az elmélet is logikusnak tűnik. A mtDNS-mutációkat kapcsolatba hozták az Alzheimer-kórral, a diabetesszel és hypothyreosissal is, ezek a betegségek gyakoriak Down-szindrómás gyermeket szült anyáknál. Ezt az elmélet a korai eredmények alátamasztják (3), és most már csak bizonyításra vár nagyobb beteganyagon.

IRODALOM: 1. *Aarskog, D., Fagerhol, M. K.:* Protease inhibitor (pi) phenotypes in chromosome abberations. J. Med. Genet., 1970, 7, 367-370. – 2. *Anello, G., Gueant, J. L., Romano, C. és mtsai:* Allele ε4 of apolipoprotein E genes is less frequent in Down

syndrome patients of the Sicilian population and has no influence on the grade of mental retardation. Neurosci. Lett., 2001, *306*, 129-131. – 3. *Arbuzova, S., Cuckle, H., Mueller, R. és mtsa:* Familial Down syndrome: evidence supporting cytoplasmatic inheritance. Clin. Genet., 2001, *60*, 456-462. – 4. *Avramopoulos, D., Mikkelsen, M., Vassilopoulos, D. és mtsai:* Apolipoprotein E allele distribution in parents of Down's syndrome children. Lancet, 1996, *347*, 862-865. – 5. *Ball, J. R. B., Backenrodge, C. J., McKay, H. és mtsa:* Haptoglobin distribution in Down's syndrome. Clin. Genet., 1972, *3*, 334-340. – 6. *Boccini, L., Nava, S., Fogliani, R. és mtsa:* Trisomy 21 associated with hypercholesterolemia during intrauterine life. Am. J. Obstet. Gynecol., 1997, *176*, 540-543. – 7. *Brackenridge, C. J., Pitt, D. B., Sheehy, A. J.:* The distribution of seven genetic polymorphisms in patients with Down's syndrome. Clin. Genet., 1974, *5*, 414-419. – 8. *Breg, W. R., Fineman, M. R., Johnson, A. M. és mtsa:* The current status of alpha-1-antitrypsin and other factors in Down syndrome. In Trisomy 21. Szerk.: de la Cruz, F. F., Gerald, S. P. University Park Press, New York, 1978. – 9. *Bryndorf, T., Kirchhoff, M., Maahr, J. és mtsai:* Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. Am. J. Hum. Genet., 1995, *57*, 1211-1220. – 10. *Clavel, C., Durlach, A., Durlach, V. és mtsa:* Rapid and sensitive determination of human apolipoprotein E genotypes by miniaturized SDS-PAGE in non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Clin. Pathol., 1995, *48*, 295-299. – 11. *Collman, R. D., Stoller, A.:* A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia, 1942-1957. Am. J. Public. Health, 1962, *52*, 813-828. – 12. *Das, H. K., McPherson, J., Burns, G. A. P. és mtsai:* Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. J. Biol. Chem., 1985, *260*, 6240-6246. – 13. *Davies, R. O., Cosper, P., Huddleston, J. F. és mtsai:* Decreased levels of amniotic fluid alpha-fetoprotein associated with Down syndrome. Am. J. Obstet. Gynec., 1985, *153*, 541-544. – 14. *Dunham, I., Shimuzu, N., Roe, B. A. és mtsai:* The DNA sequence of human chromosome 22. Nature, 1999, *402*, 489-495. – 15. *Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H. és mtsai:* A new trisomic syndrome. Lancet, 1960, *1*, 787-790. – 16. *Emi, M., Wu, L. L., Robertson, M. A. és mtsai:* Genotyping and sequence analysis of apolipoprotein E isoforms. Genomics., 1988, *3*, 373-379. – 17. *Farrer, M. J., Crayton, L., Davies, G. E. és mtsai:* Allelic variability in D21S11, but not in APP or apoE, is associated with cognitive decline in Down syndrome. Neuro Report, 1997, *8*, 1645-1649. – 18. *Gaulden, M. E.:* Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. Mutat. Res., 1992, *296*, 69-88. – 19. *Giddy, M. J., Hay, D. L., Horacek, I.:* Amniotic fluid enzymes in pregnancies with trisomy 21. Prenat. Diagn., 1989, *9*, 769-775. – 20. *Hallman, D. M., Boerwinkle, B., Saha, N. és mtsai:* The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. Am. J. Hum. Genet., 1991, *45*, 793-802. – 21. *Hansen, C., Bugge, M., Brandt, A. C. és mtsai:* Apolipoprotein E alleles in mothers of trisomy 18 conceptuses. Clin. Genet., 1998, *53*, 321-322. – 22. *Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, D. T. és mtsai:* The DNA sequence of human chromosome 21. Nature, 2000, *405*, 311-319. – 23. *Higurasi, M., Matsui, I., Nakagome, Y. és mtsa:* Down's syndrome: Chromosome analysis in 321 cases in Japan. J. Med. Genet., 1969, *6*, 401-404. – 24. *Hixon, J. E., Vernien, D. T.:* Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. Lipid. Res. 1990, *31*, 545-548. – 25. *Hook, E. B. és Chamber, G. M.:* Estimated rates of Down syndrome in live births by one year maternal age intervals for mothers aged 20-49 in New York State study-implications of the risk figures for genetic counseling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs. Birth Defects Original Article Series, 1997, *13*, 123-141. – 26. *Hyman, T. B., West, L. H., Rebeck, W. G. és mtsai:* Quantitative analysis of senile plaques in Alzheimer disease: observation of log-normal size distribution and molecular epidemiology of differences associated with apolipoprotein E genotype and trysomy 21 (Down syndrome). Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, *92*, 3583-3590. – 27. *Johnson, A. M.:* Antiproteases and liver. In The Liver: Normal and Abnormal functions. Szerk.: Becker E. F., Dekker, M. New York, 1974. – 28. *Kálmán, J., Juhász, A., Császár, A. és mtsai:* Apolipoprotein E allele frequencies in patients with late onset sporadic Alzheimer's dementia in Hungary. Acta Neur. Scand., 1997, *95*, 56-59. – 29. *Kinoshita, M., Arai, H., Fukasawa, M. és mtsai:* Apolipoprotein E enhances lipid exchange between lipoproteins mediated by cholesteryl ester transfer protein. J. Lipid. Res., 1993, *34*, 261-268. – 30. *Kuppermann, M., Goldberg, D. J., Nease, F. R. és mtsa:* Who should be offered prenatal Diagnosis. The 35-year-old question. Am. J. Publ. Health, 1999, *89*, 160-163. – 31. *Lai, F., Kamman, E., Rebeck, G. W. és mtsai:* Apo E genotype and gender effects on Alzheimer disease in 100 adults with Down syndrome. Neurology, 1999, *53*, 331-336. – 32. *Lam, Z. H., Tang, M. H. Z.:* Second trimester maternal serum inhibin-A screening for fetal Down syndrome in Asian women. Prenat. Diagn., 2000, *19*, 463-467. – 33. *Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R.:* Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. R. Acad. Sci., (D) (Paris), 1959, *248*, 1721-1722. – 34. *Miyata, M., Smith, J. D.:* Apolipoprotein E allele specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. Nat. Genet., 1996, *14*, 55-61. – 35. *Nagy, B., Bán, Z., Tóth-Pál, E. és mtsai:* Apolipoprotein E allele distribution in trisomy 13, 18 and 21 conceptuses. Am. J. Clin. Pathol., 2000, *113*, 572-575. – 36. *Nagy, B., Karádi, I., Fintor, L. és mtsai:* Apolipoprotein E gene polymorphism frequencies in a sample of healthy Hungarians. Clin. Chim. Acta, 1999, *282*, 147-150. – 37. *Papp, Z., Osztovics, M., Schuler, D. és mtsai:* Down's syndrome: Chromosome analysis of 362 cases in Hungary. Hum. Hered., 1977, *27*, 305-309. – 38. *Patau, K. A., Smith, D. W., Therman, E. M. és mtsai:* Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet, 1960, *1*, 790-793. – 39. *Penrose, L. S.:* The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. Proc. R. Soc. London, 1934, *115*, 431-450. – 40. *Pickering-Brown, S. M., Mann, D. M., Bourke, J. P. és mtsai:* Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease and other beta-amyloid-forming diseases. Lancet, 1994, *343*, 1155. – 41. *Rall, S. C., Weisgraber, K. H., Mahley, R. W.:* Human apolipoprotein E: the complete amino-acid sequence. J. Biochem., 1982, *247*, 4171-4178. – 42. *Risch, N., Stein, Z., Kline, J. és mtsa:* The relationship of maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. Am. J. Hum. Genet., 1986, *39*, 68-78. – 43. *Rundle, A. T., Atkin, J., Sudell, B.:* Serum polymorphisms in Down's syndrome. Humangenetik, 1974, *24*, 105-114. – 44. *Rundle, A. T., Sudell, B.:* Red cell polymorphisms in Down's syndrome: Gene frequencies and phenotype associations. Clin. Genet., 1973, *4*, 536-547. – 45. *Saunders, M. A., Schmader, K., Breitner, J. C. S. és mtsai:* Apolipoprotein E 4 allele distribution in late-onset Alzheimer's disease and other amyloid-forming disease. Lancet, 1993, *342*, 710-711. – 46. *Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D. és mtsai:* Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, *90*, 1977-1981. – 47. *Strittmatter, W. J., Saunders, M. A., Goedert, M. és mtsai:* Isoform specific interaction of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, *91*, 1183-1186. – 48. *Sutherland, G. R., Cliasy, S. R., Bloor, G. és mtsa:* The South Australian Down syndrome survey. Med. J. Aust., 1979, *2*, 58-61. – 49. *Wu, H. L., Wu, T. J., Hopkins, N. P.:* Apolipoprotein E: Laboratory determination and clinical significance. In Laboratory measurement of lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Szerk.: Rifai, N., Warnick, G. R. AACC Press, Washington, DC. 1994, 279-305. old. – 50. *Yla-Hertuala, S., Luoma, J., Nikkari, T. és mtsa:* Down syndrome and atherosclerosis. Atherosclerosis, 1989, *76*, 269-272.

(Nagy Bálint dr., *Budapest*, Baross u. 27. 1088)

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg."

Plinius

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az intrauterin magzat

Szerkesztette: Doszpod József

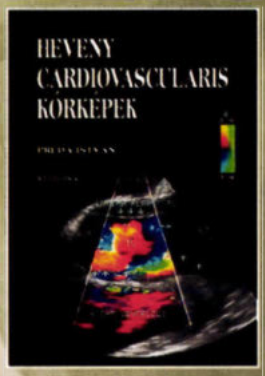
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhest 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 betegségcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.



Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 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 (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

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

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

Mometazon furoat orrspray hatékonyságának vizsgálata. A gyógyszer hazai bevezetését követő első pollenszezon gyakorlati tapasztalatai

Farkas Henriette dr.[1], Pintér Judit dr.[1], Kalabay László dr.[2], Jakab László dr.[2], Visy Beáta[1] és Fekete Béla dr.[2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Fül-orr-gégészeti-, Allergológiai- és Angiooedema Szakrendelés (igazgató: Romics László dr.)[1]
III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Karádi István dr.)[2]

Bevezetés: A szerzők a mometazon furoat klinikai hatékonyságát vizsgálták szezonális allergiás rhinitisben és rhinoconjuctivitisben szenvedő betegeken. *Betegek és módszerek:* 89 beteg kéthetes, nyílt vizsgálatát végezték el 2001. július 1. és szeptember 15. között. Az első vizsgálat során rögzítették a betegek fül-orr-gégészeti és tüneti (nasalis és nem nasalis) státusát, tüneti pontrendszert, „score"-t alkalmazva. Ezt követően mometazon furoat orrspray kezelést vezettek be napi 100-100 µg dózisban mindkét orrfélbe, illetve a tünetek lokalizációjától és súlyosságától függően a betegek szemcseppet és szisztémás antihisztamint is kaptak. Kéthetes kezelést követően kontroll fizikális vizsgálat történt a tünetei score-ok ismételt rögzítése mellett, valamint regisztrálták az esetleges melléhatásokat is. *Eredmények:* A kezelés gyorsan és hatékonyan csökkentette mind a négy orrtünetet (orrdugulás, orrfolyás, tüsszögés, orrviszketés). A kezelés előtti összes tünet átlagos pontértéke a vizsgálat végére 93%-kal csökkent. Mellékhatás miatt a kezelést egy esetben sem kellett abbahagyni. *Következtetés:* Az eredmények alapján a mometazon furoat orrspray biztonságos, hatékony intranasalis szteroidnak bizonyult a szezonális allergiás rhinitis és rhinoconjunctivitis kezelésében.

Kulcsszavak: szezonális allergiás rhinitis, mometazon furoat orrspray

The efficacy of mometasone furoate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Introduction:* The authors appraised the clinical efficacy of mometasone furoate in patients with seasonal allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis *Patients and methods:* An open, two-week trial was conducted in 89 patients between 1 July and 15 September 2001. A baseline oto-rhino-laryngological examination was performed. Nasal obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching as well as ocular, throat and ear clinical signs and general symptoms including cough and dyspnea were characterized using a symptom score. Mometasone furoate was administered intranasally in 100 µg doses into both nostrils. Depending on the severity of symptoms, antiallergic eye drops and systemic antihistamines were also allowed. After two weeks of treatment, a follow-up physical examination was performed and the symptom score was re-evaluated. Potential adverse events that had occurred during the treatment period were recorded *Results:* mometasone furoate nasal spray alleviated all four nasal symptoms promptly and effectively. In particular, treatment resulted in a 93 percent decrease of overall symptom score. None of the participants discontinued treatment due to the occurrence of adverse effects. *Conclusion:* These results demonstrate that mometasone furoate nasal spray is a safe and effective intranasal corticosteroid for the therapy of SAR/SARC seasonal allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis.

Key words: seasonal allergic rhinitis, momethasone furoate nasal spray

A XXI. század új epidémiáját az allergiás betegségek jelentik elsősorban az iparilag fejlett országokban. Az elmúlt évtizedekben a betegek számának exponenciális növekedése figyelhető meg. Az Európai Unió parlamentje Brüsszelben 1997-ben „White paper" kiadványában elemezte a fennálló helyzetet és nemzetközi összefogásra szólította fel az országokat (11). Reprezentatív mintavétellel számos országban történt felmérés, melyek szerint az allergiás betegségek 15–20%-os gyakorisággal fordulnak elő (25, 26, 28). Hazánkban az egész lakosságra kiterjedő felmé-

Rövidítések: SAR = szezonális allergiás rhinitis; SARC = szezonális allergiás rhinoconjunctivitis; MF = mometazon furoat; KE = kezelés előtt; KU = kezelés után; GCS = glukokortikoidok; NGCS = nasalis glukokortikoidok; HHA = hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer; ECP = eosinophil kationos protein; TNFα = tumornecrosis faktor-alfa

rés még nem történt, adataink bizonyos allergiás betegségek adott területen való előfordulására, illetve bizonyos korosztályra vonatkoznak (1, 17).

Az orrnyálkahártya allergiás gyulladása az esetek nagy részében szezonálisan jelentkezik. A szezonális tünetek kiváltásában a szélporozta növények pollenjei és a levegőben lévő bizonyos mikroszkopikus gombák spórái játszanak szerepet. Ezen allergének I. típusú, IgE által mediált túlérzékenységi reakciót idéznek elő. Ebben a folyamatban olyan mediátorok képződnek és szabadulnak fel, amelyek előidézik a jellegzetes allergiás rhinitises tüneteket (vizes orrfolyás, tüsszögés, orrviszketés, orrdugulás) (7). A szezonális allergiás rhinitis (SAR) orrtüneteit kísérheti szemviszketés, könnyezés, fénykerülés, szemhéjödéma, garat-, fülviszketés, vezetéses típusú hallászcsökkenés, fáradékonyság, a koncentrálóképesség csökkenése, köhögés, nehézlégzés is. A diagnózis az anamnézis és a klinikai tünetek alapján az esetek többségében felállítható, és Prick-tesztekkel alátámasztható. Az elmúlt években számos, statisztikailag értékelhető klinikai vizsgálat adatait feldolgozva nemzetközi és hazai szakmai állásfoglalás jelent meg a betegség kezelését illetően (9, 15, 16). A megfelelő terápiát egyénre szabottan kell megválasztani, de természetesen az irányelvek és ajánlások figyelembevételével. A protokollok a SAR, illetve szezonális allergiás rhinoconjunctivitis (SARC) súlyossága alapján lépcsőzetes stratégiát javasolnak. A kezelési sémában a lokális glukokortikoidok (GCS) a középsúlyos és súlyos esetek terápiájában egyaránt elsőként választandó szerek. A GCS-ok a sejtplazmában lévő szteroidreceptorhoz kötődve jutnak el a sejtmagba, ahol a génexpressziót követően gyulladáscsökkentő fehérjék szintézise indul meg. Komplex hatást fejtenek ki a gyulladásos folyamatok gátlásában. Csökkentik a gyulladásos citokinek és kemokinek felszabadulását, valamint a submucosa sejtes infiltrációját (12, 19, 22, 23). A lokális GCS-ok hatékonyan befolyásolják a SAR valamennyi tünetét. Előnyös, hogy szisztémás hatásuk elhanyagolható. Hazánkban a beclomethason diproprionat, budesonide és fluticason proprionat mellett tavaly a mometazone furoattal (MF) bővült a nasalis GCS-ok palettája.

2000-ben az Orvosi Hetilap hasábjain „A glukokortikoid mometazon furoat orrspray formában való adásának hatása szezonális allergiás rhinitisben" címmel megjelent terápiás közleményben a szerzők 195 beteg bevonásával kéthetes időtartamú, multicentrikus, nyílt vizsgálatot végeztek, melynek során a MF orrspray hatékonyságát és tolerálhatóságát igazolták (18). Következőkben az MF orrspray hazai bevezetését követő első pollenszezon gyakorlati tapasztalatait foglaljuk össze.

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Fül-orr-gégészeti, Allergológiai és Angiooedema Szakrendelésén ez elmúlt évben 615 SAR/SARC-ban szenvedő beteget vizsgáltunk, illetve kezeltünk. Közülük 89 [az allergén típusa szerint fűpollen-, parlagfű-, feketeüröm-érzékeny beteg, nem szerinti megoszlásuk szerint: 52 nő, 37 férfi, átlagos életkoruk 37 év (medián: 33 év)] beteg esetében alkalmaztunk mometazon furoatot. Az MF orrpsray adásának feltétele volt, hogy a beteg a középsúlyos, illetve súlyos SAR/SARC csoportba tartozzon, illetve enyhe tünetek esetén a panaszok közül az orrdugulás domináljon. Ezen 89 beteg nyílt, kéthetes időtartamú vizsgálatát végeztük el 2001. július elseje és szeptember 15. között. Az MF orrspray bevezetése előtt, fül-orr-gégészeti vizsgálatot követően rögzítettük a betegek státusát. A tüneteket az alábbiak szerint csoportosítottuk: orrtünetek és egyéb szervekre lokalizálódó szimptómák, mint szemtünetek, garat-, fülviszketés, köhögés, nehézlégzés. Ez utóbbi (egyéb szervekre lokalizálódó) tüneteket meglétük alapján 0 illetve 1 tüneti pontszámmal értékeltük. Az orrtüneteket 4 szempont alapján jellemeztük: orrviszketés, tüsszögés, orrfolyás, orrdugulás. Az egyes orrtünetek súlyosságát illetően tünetmentes (0), enyhe (1), közepes (2), súlyos (3) kategóriákat különítettünk el. A betegek az MF orrspray-t napi 1 × 2 puff (reggel, mindkét orrfélbe) dózisban alkalmazták. Az esetek egy részében, a tünetek lokalizációjától és súlyosságától függően, antiallergikum szemcsepp és szisztémás antihisztamin adására is sor került, a lépcsőzetes terápiás stratégia figyelembevételével. 14 napos kezelést követően újból fül-orr-gégészeti vizsgálatra került sor, valamint a korábban megadott szempontok szerint regisztráltuk a tünetek meglétét és súlyosságát. A kontrollvizsgálat során feljegyeztük a betegek kezeléssel kapcsolatos észrevételeit és az esetleges mellékhatásokat.

Eredmények

A vizsgált csoportban 10 betegnek csak orr-, 79 betegnek az orrtüneten kívül szem-, illetve egyéb szervre lokalizálódó tünetei is fennálltak. A különböző tünetek mértékének kezelés előtti és utáni átlagértékeit az *1. táblázatban* foglaltuk össze. A *súlyosság* % oszlop mutatja, hogyan alakultak az átlagértékek az elérhető maximális pontszámhoz képes, a *javulás* % oszlopban a kezelés előtti értékhez viszonyított csökkenés mértékét tüntettük fel *(1. táblázat)*.

A szem- és egyéb szervekre lokalizálódó tünetek kezelés előtti és utáni előfordulási esetszámát az *1. B ábrán* mutatjuk be.

Az orrtünetek fennállását és súlyosság szerinti megoszlását a *2. táblázatban* foglaltuk össze.

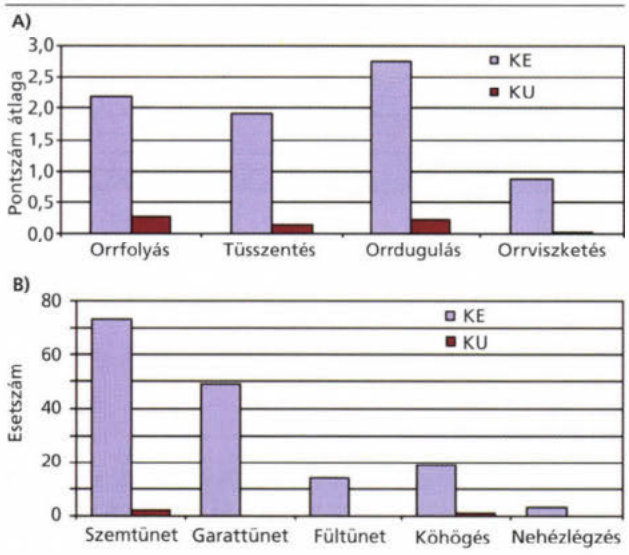
Az *1.* és *2. táblázatból* egyaránt kitűnik, hogy a vizsgálat résztvevőinek körében a legjelentősebb tünet az orrdugulás volt, amely valamennyi beteg esetében fennállt átlagosan 2,7 pontértékkel. Orrfolyásról 80 beteg panaszkodott 2,2 átlagos értékkel, tüsszögés 81 beteg esetében jelentkezett 1,9 átlagos súlyossággal. Orrviszketés csak a betegek felében (44 esetben) állt fenn, és ez a tünet bizonyult a legkevésbé súlyosnak (0,9). A kezelés végére az orrtünetek átlagértékei összességében 91%-kal csökkentek a kezelés előtti állapothoz képest *(1. A ábra)*.

A szem- és egyéb panaszok tekintetében *(1. B ábra)* leggyakoribbnak a szemtünet bizonyult (73 eset), ezt követte sorrendben a garattünet (49 eset),

1. táblázat: A különböző tünetek score szerinti átlag értékeinek alakulása kezelés előtt és után

Tünetek	Átlag	Súlyosság %	Javulás %
Orrfolyás KE	2,20	73,0	
Orrfolyás KU	0,30	9,0	87,7
Tüsszentés KE	1,90	63,7	
Tüsszentés KU	0,10	4,5	92,9
Orrdugulás KE	2,70	91,4	
Orrdugulás KU	0,20	7,9	91,4
Orrviszketés KE	0,90	29,6	
Orrviszketés KU	0,04	0,7	97,5
Szemtünet KE	0,82	82,0	
Szemtünet KU	0,02	2,0	97,3
Garattünet KE	0,55	55,0	
Garattünet KU	0,00	0,0	100
Fültünet KE	0,16	16,0	
Fültünet KU	0,00	0,0	100
Köhögés KE	0,21	21,0	
Köhögés KU	0,01	1,0	94,7
Nehézlégzés KE	0,03	3,0	
Nehézlégzés KU	0,00	0,0	100
Összes orrtünet KE	7,70	64,4	
Összes orrtünet KU	0,70	5,5	91,4
Összes egyéb tünet KE	1,80	35,5	
Összes egyéb tünet KU	0,00	0,03	98,1
Összes tünet KE	9,50	55,9	
Összes tünet KU	0,70	0,2	92,7

KE = kezelés előtt; KU = kezelés után



1. ábra: Tünetek alakulása a vizsgálat résztvevőinek körében **(A)** Orrtünetek. **(B)** Szem- és egyéb tünetek
KE = kezelés előtt; KU = kezelés után

a köhögés (19 eset) és a fültünet (14 eset). Nehézlégzése mindössze 3 betegnek volt. Ezek a panaszok a kezelés végére gyakorlatilag megszűntek (98%-kal csökkentek).

A kezelés előtt regisztrált összes allergiás tünet átlagos pontértéke 9,5 volt, ami a maximális pontszám (16) 56%-a, és amely a 14 napos kezelést követően 0,7-re (93%-kal) csökkent.

A kezelés előtti tünetek fennállásától függően 17 beteg csak MF orrspray-t, 47 beteg az MF spray-vel egyidejűleg szisztémás antihisztamint és antiallergikum szemcseppet, 15 beteg szemcseppet és 10 beteg szisztémás antihisztamint kapott. Az orrtünetek átlagértékeit és az egyéb tünetek előfordulását a különböző kezelések során a *3. táblázatban* és a *2. ábrán* tüntettük fel.

A táblázatból kitűnik, hogy az összes kezeléskombinációban az orrtünetek súlyossága jelentősen csökkent, a többi panasz gyakorlatilag megszűnt. A kezelés végére 48 beteg lett teljesen panaszmentes (54%). Az orrtünetek 49 beteg esetében szűntek meg, a szem- és egyéb panaszok a kezelés végén mindössze 3 beteg esetében maradtak fenn. A betegek a gyógyszer rövid hatáskezdetéről számoltak be (12–24 óra), az optimális hatás néhány nap múlva alakult ki. Mellékhatást a kéthetes kezelés alatt nem észleltünk, egy beteg az orrspray illatát kezdetben kevésbé tolerálta.

Megbeszélés

Az MF orrspray hatékonyságát számos nemzetközi, placebóval kontrollált klinikai vizsgálat igazolta (10, 13, 14). Ezek a vizsgálatok azt is alátámasztották, hogy napi 200 µg (felnőtt) optimális dózis mellett – miután az MF biohasznosulása rendkívül csekély – lokális alkalmazás során szisztémás hatással nem kell számolni (6). Az MF nem befolyásolja kóros mértékben a HHA- (hypothalamus-hypophysis-mellékvese) rendszert, illetve a csontanyagcserét (5, 22). Hatéves kortól biztonsággal adható gyermekeknek is (4). A kutatások azt is igazolták, hogy az MF *in vitro* gátolja a basophil sejtekből a hisztamin felszabadulását (3), és az allergiás reakció késői gyulladásos fázisára is hat. Szignifikánsan csökkenti az orrmosófolyadékban az eosinophil, neutrophil sejtek számát, az eosinophil kationos protein (ECP), tumornecrosis

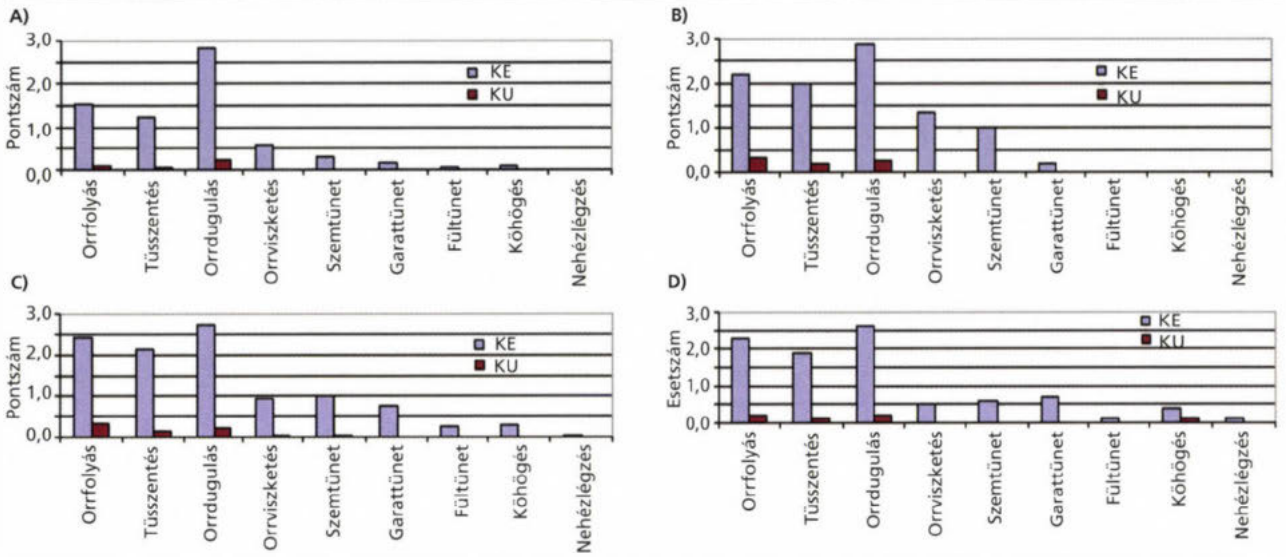
2. táblázat: Orrtünetek fennállása és súlyosság szerinti megoszlása

Tünet súlyossága (score)	Orrfolyás KE	Orrfolyás KU	Tüsszentés KE	Tüsszentés KU	Orrdugulás KE	Orrdugulás KU	Orrviszketés KE	Orrviszketés KU
Nem állt fenn (0)	9	65	8	77		68	45	87
%	10	73	9	87	0	76	51	98
Enyhe (1)	8	24	25	12	3	21	20	2
Közepes (2)	29	–	23	–	17	–	13	–
Súlyos (3)	43	–	33	–	69	–	11	–
Előfordulás	80	24	81	12	89	21	44	2
%	90	27	91	13	100	24	49	2

3. táblázat: Szem- és egyéb tünetek alakulása a kezelés során

Kezelés	Eset-szám	Orrfolyás KE	Orrfolyás KU	Tüsszentés KE	Tüsszentés KU	Orrdugulás KE	Orrdugulás KU	Orrviszketés KE	Orrviszketés KU
					átlagok				
Csak MF orrspray	17	1,5	0,1	1,2	0,1	2,8	0,2	0,6	0,0
MF + szemcsepp + antihiszt.	47	2,4	0,3	2,1	0,1	2,7	0,2	0,9	0,0
MF + szemcsepp	15	2,2	0,3	2,0	0,2	2,9	0,3	1,3	0,0
MF + antihisztamin	10	2,3	0,2	1,9	0,1	2,6	0,2	0,5	0,0

Kezelés	Eset-szám	Szem-tünet KE	Szem-tünet KU	Garat-tünet KE	Garat-tünet KU	Fül-tünet KE	Fül-tünet KU	Köhögés KE	Köhögés KU	Nehéz-légzés KE	Nehéz-légzés KU
						előfordulás					
Csak MF orrspray	17	5	0	3	0	1	0	2	0	0	0
MF + szemcsepp + antihiszt.	47	47	2	36	0	12	0	13	0	2	0
MF + szemcsepp	15	15	0	3	0	0	0	0	0	0	0
MF + antihisztamin	10	6	0	7	0	1	0	4	1	1	0
Összesen	89	73	2	49	0	14	0	19	1	3	0



2. ábra: Tünetek alakulása a különböző kezelésben részesülő betegek között. **(A)** Tünetek alakulása csak MF orrspray kezelés során. **(B)** Tünetek alakulása MF orrspray + szemcsepp + antihisztamin kezelés során. **(C)** Tünetek alakulása MF orrspray + szemcsepp kezelés során. **(D)** Tünetek alakulása MF orrspray + antihisztamin kezelés során
KE = kezelés előtt; KU = kezelés után

faktor-alfa- (TNF-α-) szintet és az ICAM-1 expresszióját az epithelsejteken (2, 8, 27). Az orrnyálkahártyán hosszú időtartamú kezelést követően sem okoz káros hisztopatológiai eltérést (21). A hazai multicentrikus vizsgálat alátámasztotta a nemzetközi eredményeket, és hangsúlyozta a MF orrpsray gyors hatáskezdetét, jó tolerálhatóságát, biztonságos, alkalmazását és a szisztémás hatások előfordulásának hiányát.

A szerzők megállapították, hogy az MF orrspray – más NGCS készítményekhez hasonlóan – egymagában adva a szezonalis rhinitises esetek egy részében nem eredményez teljes tünetmentességet. Ezekben az esetekben kiegészítő tüneti kezelés válik szükségessé (18). Míg a multicentrikus vizsgálat protokollja az MF orrspray mellett más antiallergiás szer egyidejű alkalmazását nem tette lehetővé, az általunk végzett vizsgálat során – a mindennapi gyakorlat terápiás szabadságával élve – az MF orrspray mellett a tünetek súlyosságától és lokalizációjától függően egyénre szabottan antiallergikum szemcseppet és szisztémás antihisztamint is alkalmaztunk. A komplex kezelés eredményeképpen mind az orr-, mind az egyéb szerveken fellépő tünetek súlyossága lényegesen csökkent (93%-kal), illetve a tünetek megszűntek (48 beteg).

A kéthetes megfigyelési periódus alatt gyógyszermellékhatást nem észleltünk. Hosszabb idejű alkalmazás esetén időszakos fül-orr-gégészeti vizsgálat szükséges az irodalomban leírt esetleges nemkívánatos mellékhatások korai felismerése érdekében. Figyelni kell a fejfájásra, orrvérzésre, orrnyálkahártya-szárazságra, orrnyálkahártya-fekélyre, amelyek időben alkalmazott kiegészítő, tüneti kezeléssel (orrzuhany, nedvesítő orrspray-k, orrolajok, kenőcsök) kivédhetők, illetve megelőzhetők. A fül-orr-gégészeti vizsgálatot a rhinitis allergicában szenvedő betegek esetében gyakrabban észlelt visszatérő rhinosinusiti-

sek is indokolják. Ezek jelentkezése esetén az antibiotikum mellé adjuvánsként adott napi 400 µg MF a kellemetlen rhinosinusitises tüneteket gyorsan és hatékonyan csökkenti (20).

Ezek a gyakorlati eredmények megerősítik a korábbi klinikai vizsgálatok egyik fontos tapasztalatát, mely szerint a SAR/SARC kezelésében az MF orrspray önmagában is hatékony lehet, biztonsággal alkalmazható, jól tolerálható, és igen csekély mellékhatással rendelkező lokális NGCS (11, 16). E megfigyelés mellett természetesen érvényes marad, hogy bizonyos esetekben a teljes tünetmentesség csak szisztémás antihisztaminnal és/vagy antiallergikum szemcseppel kiegészítve érhető el.

IRODALOM: 1. *Balogh K.*: Az allergiás rhinitis prevalenciája Budapest III. kerületében 1997-ben. Allergol. és Klinikai Immunol., 1998, *1*, 201-204. – 2. *Barton, B. E., Jackway, J. P., Smith, S. R. és mtsai:* Cytokine inhibition by nowel steroid, mometason furoate. Immunopharm. Immunot., 1991, *13*, 251-256. – 3. *Bickel, C. A., Stellatoi, C., Schleimer, R. P.:* Comparison of the effect of inhaled glucocorticoids of human basophyle histamine release and eosinophyl viability. J. Allergy Clin. Immun., 1997, *99 (1. part)*, S401. (abstract) – 4. *Brannan, M. D., Herron, J. M., Affrime, M. D.:* Safety and tolerability of once-daily mometazone furoate aqueous nasal spray in children. Clin. Ther., 1997, *19*, 1330-1339. – 5. *Brannan, M. D., Herron, J. M., Reidenberg, P. és mtsai:* Lack of HPA axis suppression following 36 days of intranasal mometasone furoate. Ann. Allerg. Asthma Immunol., 1997, *78*, 154. (abstract) – 6. *Bronsky, E. A., Aaronson, D. W., Berkowitz, R. V. és mtsai:* Dose ranging study of the safety and efficacy of mometasone furoate (Nasonex™) in seasonal allergic rhinitis. Ann. Allerg. Asthma Immunol., 1997, *79*, 51-56. – 7. *Bousquet, J., Vignola, A. M., Campbell, A. M.*: Pathophysiology of allergic rhinitis. Int. Arch. Allergy Imm., 1996, *110*, 207-218. – 8. *Ciprandi, G., Tosca, M. A., Passalacqua, G. és mtsai*: Intranasal mometason furoate reduces late-phase inflammation after allergen challange. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2001, *86*, 433-438. – 9. Consensus Statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy, 2000, *55*, 116-134. – 10. *Davies, R. J., Nelson, H. S.*: Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. Clin. Ther., 1997, *19*, 27-38. – 11. European Allergy White Paper, UCB Institute of Allergy, 1997. – 12. *Fokkens, W. J., Godthelp, T., Holm, A. F. és mtsai*: Allergic rhinitis and inflammation: effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy, 1997, *52 (Suppl. 36)*, 29-32. – 13. *Graff, D., Aaronson, D., Chervinsky, P. és mtsai*: A placebo- and active- controlled randomised trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. J. Allergology Clin. Immun., 1996, *98*, 724-731. – 14. *Herbert, J. R., Nolop, K., Lutsky, B. N.*: Once-daily mometasone furoat aqueous nasal spray (Nasonex ™) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. Allergy, 1996, *51*, 569-576. – 15. *Hirschberg A., Bittera, I., Böszörményi N. Gy. és mtsai*: Egyeztetett hazai állásfoglalás és ajánlás a rhinitis diagnosztikájához és kezeléséhez. Lege Artis Medicinae, 1998, *Suppl. 1.*, 1-31. – 16. *International Rhinitis Management Working Group*: International Consesus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Eur. J. Allergy Clin. Immunol., 1994, *49 (Suppl. 9)*, 5-34. – 17. *Kadocsa E.*: Az allergiás eredetű nátha prevalenciájának meghatározása Szegeden. Fül-orr-gégegyógyászat, 1994, *39*, 182-188. – 18. *Magyar, P., Herjavecz, I., Hirschberg, A. és mtsai*: A glükokortikoid mometazon furoat orrspray formában való adásának hatása szezonális allergiás rhinitisben. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1407-1411. – 19. *Mabry, R. L.*: Corticosteroids an the management of upper respiratory allergy: the emerging role of steroid nasal sprays. Otolaryng. Head. Neck., 1992, *107*, 855-860. – 20. *Meltzer, E. O., Charous, B. L., Busse, W. W. és mtsai*: Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. J. Allergy. Clin. Immunol., 2000, *106*, 630-637. – 21. *Minshall, E., Ghaffar, O., Cameron, L. és mtsai*: Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoat aqueous nasal spray (Nasonex™) in the treatment of pertennial rhinitis. Otolaryng. Head. Neck., 1998, *118*, 648-654. – 22. *Mygind, N.*: Local effect of intranasal beclomethasone diproprionate aerosol in hay fever. Brit. Med. J., 1973, *4*, 464-466. – 23. *Mygind N.*: Glucocorticosteroids and rhinitis. Allergy, 1993, *48*, 476-490. – 24. *Schenkel, E. J., Skoner, D. P., Bronsky E. A. és mtsai*: Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics, 2000, *105*, E:22. – 25. *Sibbald, B., Rink, E.*: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax, 1991, *46*, 859-901. – 26. *Szemere P.*: Az allergia helyzete és jövője hazánkban. Allergol. és Klinikai Immunol., 1998, *1*, 50-54. – 27. *Therattil, J., Chavarria, V., Cosachov, J. és mtsai*: The effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allaergic rhinitis SAR. Ann. Allerg. Asthma. Im., 1997, *78*, 129. (abstract) – 28. *Wüthrich, B., Schindler, C., Leuenberger, P. és mtsai*: Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. Int. Arch. Allergy Imm., 1995, *106*, 149-156.

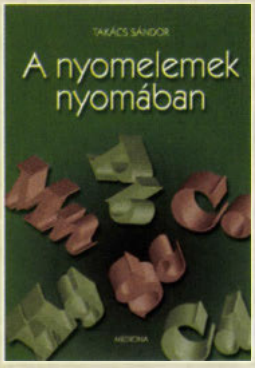
(Farkas Henriette dr., *Budapest*, Kútvölgyi út 4. 1125)

„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, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség."

Goethe



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

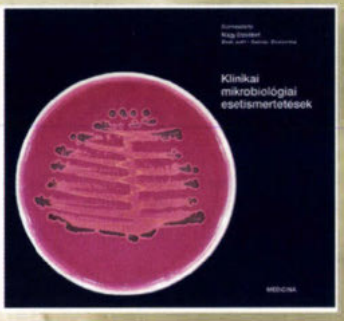


Takács Sándor
A nyomelemek nyomában

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

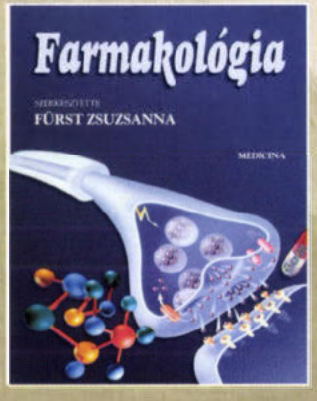
Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések
Szerkesztette: Nagy Erzsébet



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

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



Farmakológia
Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

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

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

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

Mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus

Ongrádi József dr.

Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet, STD Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium, Budapest (vezető: Ongrádi József dr.)

A fertőző betegségeket ősidők óta használják háborús célokra. Az 1920-as évektől katonai szervezetek vizsgálják a lépfene, pestis, tularaemia, botulizmus, brucellosisok, takonykór, Q-láz baktériumait, a himlő vírusát, a haemorrhagiás lázat okozó Filo-, Arena-, Bunyavírusokat, encephalitist okozó Alphavírusokat. Ezek aeroszol formájában terjeszthetők. Élelmiszerek, ivóvíz, gyógyszerkészítmények kontaminálására *Salmonellák, Shigellák, Vibrio cholerae,* egyes *Escherichia coli* törzsek alkalmasak. Egyes fanatikus csoportok és terrorista egyének is bevethetnek mikrobafegyvereket. A jövőben génsebészeti úton előállított rekombináns mikrobák használata a legvalószínűbb. Ezek genomjába gyógyszerekkel szembeni rezisztenciát és további virulenciafaktorokat kódoló szekvenciákat ültetnek be, hogy ellenállóvá váljanak mindenféle kezelésnek, vakcinálásnak, sőt a szervezet saját immunvédekezésének is. Mikrobafegyvert alkalmazó rémtett körülhatárolt földrajzi területen nagyszámú, súlyos és szokatlan lefolyású, magas halálozással járó megbetegedést vált ki. A mikrobák azonosítása nehéz és elhúzódó. A legtöbb ország nem rendelkezik ezek vizsgálatára alkalmas biztonságos laboratóriummal és képzett személyzettel. Az orvosok a szokatlan betegségeket tévesen diagnosztizálnák. A zsúfolt kórházakban a tömegméretű karantén bevezetése nehezen megoldható. Az egészségügyi dolgozók egy része elhagyná munkahelyét. Megfelelő mennyiségű gyógyszer raktározása sincs megoldva. A közeljövőben szükségessé válik nemzetközileg összehangolt figyelő- és laboratóriumi hálózat létrehozása. Az egészségügyi dolgozókat rendszeres elméleti és gyakorlati képzésben kell részesíteni. Törvényben kell szabályozni a veszélyes mikrobákkal történő munkavégzés feltételeit. Egyes tudományos eredmények közlése zártkörűvé válhat.

Kulcsszavak: mikrobafegyverek, terrorizmus, járványtan, rekombináns mikrobák

Microbial warfare and terrorism. Infectious diseases have been used as warfares since ancient times. Since the 1920s military organizations have studied bacteria of anthrax, plague, tularemia, botulism, brucelloses, glander, Q-fever, and smallpox virus, Filo-, Arena-, Bunyaviruses causing hemorrhagic fever or Alphaviruses eliciting encephalitis. These can be dispersed by aerosol. *Salmonellae, Shigellae, Vibrio cholerae,* distinguished *Escherichia coli* strains are suitable to contaminate food, water, pharmaceutical products. Fanatical groups or terrorist individuals deploy microbe weapons. In the future, genetically engineered recombinant microbes could be used with genomes containing multiple resistance elements to antimicrobial compounds and additional virulence factors. These become resistant to all known treatment regimens, vaccination and the host immune response. Microbial terrorist attacks result in an outbrake on a restricted area with large number of casualties. The disease course is severe and unusual followed by high mortality. Identification of microbes is complicated and delayed. Most countries have neither laboratories at high biosafety level nor specially trained personnel. Physicians might misdiagnose these diseases. Health care systems with minimal elasticity face difficulties in maintaining mass quarantine. A considerable part of health care workers leave hospitals. No plan is available to stockpile medicines. Robust surveillance and laboratory systems coordinated at international level must be established. All health care personnel should be trained periodically to gain practical skills. Additional standards governing working conditions with selected microbes will be enforced by law. Related scientific data might be published with restricted access only.

Key words: microbe warfares, terrorism, epidemiology, recombinant microbes

A régmúlt: fertőző betegség terjesztése

A fertőző betegségek átvitele az ellenség területére nem újkeletű. Az ókori görögöktől kezdve a középkorig szokás volt fertőző betegségben elhunytak temetemeit vagy elpusztult állatokat az ellenség kútjaiba dobálni. A XV. században katapulttal hajították a temetemeket az ellenség ostromlott erődítményeibe. 1763-ban a pennsylvaniai angol hadsereg parancsnokának, Sir Jeffrey Amherstnek javaslatára egy himlős betegen tartott díszes takarót küldtek ajándékba egy indián törzsfőnöknek, melynek következtében rövid időn belül megtizedelődött az indián lakosság (23).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A közelmúlt és a jelen: természetes kórokozók terjesztése

A baktériumok felfedezésével kezdődött a második korszak, amikor is emberre vagy állatokra veszélyes kórokozókat próbáltak az ellenség területére juttatni. 1916-ban a német hadsereg a bukaresti katonaság lovait és szarvasmarháit, majd egy év múlva az Antant Mezopotámiában állomásozó seregének 4500 ösvérét fertőzte a takonykór és a lépfene kórokozóival. Az I. világháború után a győztes hatalmak alaptalanul vádolták Németországot, hogy pestisbaktériummal töltött bombákat, valamint fertőzött játékokat és édességet juttatott Románia területére (24).

Az 1925-ben megkötött Genfi Egyezmény többek között megtiltotta ugyan a bakteriológiai fegyverek bevetését, de nem akadályozta kikísérletezésüket, termelésüket és tárolásukat (4). Japán az elfoglalt Mandzsúriában 1932-től több mint 10 000 emberen vizsgálta a lépfene, kolera, vérhas, takonykór, tetanusz, hastífusz, salmonellosisok kórokozói és a kiütéses tífusz hatását (8, 9), ezenkívül pestisbaktériummal fertőzött patkánybolhákat is juttatott kínai területre, járványokat okozva (14). Nagy-Britannia biológiai fegyvergyárát 1940-ben létesítették Porton Downban, s az itt előállított lépfenebombákat olyan sikerrel dobták egy skót szigetre, hogy azt csak 1987-re sikerült dekontaminálni (17). 1942-ben a brit titkosszolgálat Prágában egy botulinustoxinnal töltött gránáttal ölte meg Reinhard Heidrichet, Németország helytartóját (21). Az USA, Kanada és Nagy-Britannia közös programja alapján Fort Detrick (Maryland) lett a biológiai fegyvergyártás központja. Hamarosan havonta 500 000, lépfenespórával vagy botulinustoxinnal töltött 1,8 kg-os bombát tudtak gyártani (21). A II. világháború után újabb mikrobákat vontak be a vizsgálatba: *Brucella suis, Francisella tularensis,* venezuelai ló-encephalitis vírusa, *Staphylococcus aureus* enterotoxin B, botulinustoxin, *Coxiella burneti, Chlamydia psittaci* (15). 1950-ben a San Franciscó-i Aranykapu-híd közelében két tengeralattjáróról annyi *Bacillus globigii* és *Serratia marcescens* baktériumot bocsátottak ki, hogy minden lakos 5000 mikrobát lélegzett be.

Az elkövetkező években az intravénás kábítószerezők (nyilván immunszupprimáltak) között sok *Serratia* által kiváltott endocarditist diagnosztizáltak (19). 1966-ban veszélytelennek tartott *Bacillus subtilis* spórákat juttattak a New York-i földalatti egy felszíni szellőzőnyílásán át a járatokba, amelyek néhány perc alatt az egész rendszert elárasztották. Ezek ellenére a biológiai fegyverek használatát lényegtelennek nyilvánították 1969-ben.

A bakteriológiai (biológiai) és mérgező fegyverek kifejlesztésének, előállításának és tartásának tilalmáról és megsemmisítéséről kötött egyezményt 140 ország írta alá 1972-ben (21). A Szovjetunió 1929-ben nyitott biológiai fegyverkutató központot. Tevékenységükre egy 1979-es baleset irányította a figyelmet. A szverdlovszki bázis 4 km-es körzetében 77 emberi lépfene-megbetegedést vallottak be, melyből 68 halálosan végződött. Nagyszámú birka és szarvasmarha is elhullott a fegyvergyár 50 km-es körzetében (7, 10). 1997-ig Kolcovóban (Novoszibirszk) működött a Szovjetunió legjobban felszerelt biofegyvergyára (Vektor), 30 épületben 4000 dolgozóval. Az utóbbi időben kivándorolt kutatók szerint még két további telephelyen havonta több tonna himlővírust voltak képesek előpállítani (11). Ezenkívül az Ebola- és Marburg-vírus, a himlő, pestis, lépfene, tularemia, Q-láz, melioidosis, kiütéses tífusz kórokozói, botulinustoxin, ló-encephalitis vírusai, haemorrhagiás lázat okozó vírusok képezték vizsgálat tárgyát (15), sőt emberkísérleteket is végeztek (10). Egyes kivándorolt kutatók Iránban és más országokban vállaltak hasonló feladatokat (11). Irak ugyancsak rendelkezik lépfenespórákkal, alfa- és botulinustoxinnal töltött rakétákkal, s utóbbi készlete az emberiség jelenlegi létszámának háromszorosát is képes lenne elpusztítani (15).

Korábban az egyes államok hivatalos szervezetei foglalkoztak biológiai fegyverekkel, amelyek bevetésére háborús cselekmények közepette lehetett számítani milliós nagyságrendű áldozattal. Az utóbbi időben azonban fanatikus politikai, vallási és egyéb csoportok, sőt megbomlott elméjű alkalmazottak és kutatók kezébe is kerülhet biológiai fegyver, amelyeket békeidőben, védtelen polgári célpontok ellen szándékoznak bevetni (15). Ilyenkor a fő cél a megfélemlítés, s az áldozatok száma bár nagy, de körülhatárolt (25, 27). Mind a csoportok, mind az egyének erősen motiváltak, esetleg maguk is jól képzettek a biofegyver előállításának terén, vagy megfelelő kapcsolatokat tudnak kiépíteni ezek beszerzésére, és jó pénzügyi háttérrel rendelkezhetnek (1, 15).

1984-ben Oregon államban tíz étterem salátabárjában okozott szándékos *Salmonella typhimurium*-fertőzést egy szektatag, melynek következtében 740 ételmérgezés történt (15, 18). A tokiói földalattiban 1995-ben mérges gázokat használó szekta rendelkezett lépfenekultúrákkal és botulinustoxinnal, sőt egyes szektatagok 1992-ben Zairében Ebolavírusmintákat is gyűjtöttek (10, 29). 1995-ben egy laboratóriumi technikus hamisított intézeti levélpapíron rendelt *Yersinia pestis* baktériumot egy biotechnológiai cégtől (6). Ugyancsak feltételezhető, hogy az USA-ban a 2001–2002. év fordulóján több postai alkalmazott halálát okozó, lépfenespórákat tartalmazó leveleket is egy laboratóriumi dolgozó adta fel (15). Egyes esetekben közönséges bűnözők is használhatnak mindennapos bűntettek elkövetése során, főleg fenyegetés céljából, veszélyes biológiai anyagokat. Az ilyen ritka esetek a biológiai és mikrobiológiai bűnözés fogalomkörébe tartoznak. A XX. században több mint 100 ilyen eset fordult elő, melyből 29 esetben biológiai anyag illegális beszerzése, ebből 19 esetben felhasználása is történt, a többi vaklármának bizonyult. A szóbajövő ágensek a gyakorlatilag ártalmatlan *Ascaris suumtól* a lépfene, pestis kórokozóján keresztül a ricin és a botulinustoxinig változtak (15, 20).

A jövő: újonnan felfedezett vagy genetikailag módosított kórokozók bevetése

A NATO jelenleg 39 mikrobát és egyéb biológiai anyagot sorol a lehetséges biológiai fegyverek közé. Ezek közül veszélyességi fokozatuk szerint a legfontosabb mikrobákat az *1. táblázat* foglalja össze. Az „ideális" mikroba rendkívüli mértékben képes halálos végű fertőzés kiváltására, könnyen tenyészthető nagy mennyiségben, lehetőleg aeroszolban (1–5 µm átmérőjű partikulák) terjeszthető, többnyire emberről emberre is terjed, a betegség nem vagy nehezen diagnosztizálható, kezelhető vagy megelőzhető (15). Az A csoportba tartozó kórokozók a legveszélyesebbek. A himlővírus alkalmazása aeroszol formájában világméretű járványhoz és katasztrófához vezetne, mert a kéthetes inkubációs idő alatt a fertőzöttek egy része szerteszét utazna a világon (26). Az 1970-es években a védőoltás megszűnt, ezért a 25 év alatti korosztály teljesen védtelen, s a védőoltottak immunitása is már igen csekély. Az USA-ban régóta raktározott kb. 7 millió adag vakcina biológiai értéke is kérdéses. Jelenleg nincs a világon egyetlen cég sem, amely a hagyományos módon, vakcinia-vírussal fertőzött birkák nyiroknedvéből elő tudná állítani az oltóanyagot. A sejtkultúrán történő nagyüzemi előállítás kidolgozatlan, fejlesztést igényel (16, 26). Az immunszupprimált egyének (HIV-fertőzöttek, transzplantáción átesettek, daganatos betegek stb.) vakcinálása pedig vakcinia immunglobulin védelemben lehetséges csak, amely szintén nem áll rendelkezésre (11, 16, 26). Tapasztalatok hiányában az orvosok sem ismernék fel a tüneteket, s bárányhimlő, bullosus erythema multiforme, influenza vagy más diagnózissal tévesen kezelnék a betegeket. Közben minden egyes eset további 10–20 új fertőzést hozna létre. A betegek elkülönítése csak negatív légnyomású helyiségben hatásos, de ez tömegméretekben megoldhatatlan. Jelenleg sikeres kezelés sem ismert. Sejtkultúrákon a fertőzés után rövid időn belül adott cidofovir antivirális hatású, de a szerrel nincs klinikai tapasztalat (2, 7, 16). A mikrobiológiai laboratórium szintén más irányban kezdene vizsgálatokat, s legalább két hétbe kerülne a vírus azonosítása (2). A legtöbb országban nincs ehhez szükséges működő 4-es biztonsági fokozatú laboratórium, nincs e téren képzett és védőoltással megfelelően védett személyzet.

A tüdőanthrax szintén elhúzódó, akár hathetes lappangási idő után kezdődhet. A feltételezetten fertőzött, nem vakcinált személyeket ezért nyolchetes, a vakcináltakat négyhetes antibiotikus védelemben kell részesíteni. Ciprofloxacin mellett doxycyclin adása is lehetséges. A mesterséges immunizálás másfél év alatt 6 oltás sorozatából áll, később évenkénti újraoltással, ami tömegméretekben kivitelezhetetlen (7, 26). A tüdőanthraxot influenzaként diagnosztizálnák, röntgenfelvételen a mediastinum jellegzetes kiszélesedését pedig tompa ütés vagy hirtelen fékezést követő baleset következményének vélnék (3, 5). A vérből vagy pokolvarból kitenyésztett Gram-pozitív pálcát kontaminációként értékelnék vagy *Bacillusként* felismernék, de tovább nem identifikálnák (3, 13). A pestis és a tularaemia kórokozói rendkívül kis mennyiségben fertőznek. Ezen betegségek megelőzése és kezelése azonban lehetséges (15). A botulinustoxin nagy mennyiségben történő előállítása és stabil formában történő raktározása nehéz, ami gátat vet alkalmazásának. A betegség tüneteit tévesen Guillon–Barré-szindrómaként vagy a központi idegrendszer egyéb betegségeként fognák fel (7). A betegeket mesterségesen kell lélegeztetni, tömegméretekben erre nyilván nincs mód. A haemorrhagiás lázat okozó vírusok könnyen terjeszthetők aeroszol formájában, infektivitásuk és letalitásuk magas. Hatásos antivirális kezelés vagy megelőzés nincs (15).

A B csoportba tartozó ágensek jól tenyészthetők és könnyen terjeszthetők. Kisebb számú megbetegedés kiváltására alkalmasak, amelyek többnyire kezelhetők. Diagnosztikájuk azonban nehézkes, nagy felkészültséget igényel (25). Élelmiszerek, ivóvíz, gyógyszerkészítmények kontaminálására alkalmas mikrobák is tartoznak ide (27). Ebbe a csoportba sorolnak több, nem mikrobás eredetű toxint is (ricin, nikotin, kígyómérgek, tetrodotoxin) (15). A C csoportba tartozó mikrobák tulajdonságai kevéssé ismertek. Egy részük újonnan felismert kórokozó, mások eddig nem ismert betegségeket okozhatnak. Ennek a csoportnak a látványos bővülésére lehet

1. táblázat: Hadviselés és terrorizmus céljára használható mikrobák

Kórokozó	Betegség
A csoport	
Variola major	Feketehimlő
Bacillus anthracis	Lépfene
Yersinia pestis	Pestis
Clostridium botulinum (toxin)	Botulizmus
Francisella tularensis	Tularaemia
Filovírusok (Ebola- és Marburg-vírus)	Hemorrhagiás láz
Arenavírusok (Lassa-, Junin-, Machupo-vírus)	Haemorrhagiás láz
Bunyavírusok (Krími-, Kongói-, Rift-völgyi-láz)	Haemorrhagiás láz
B csoport	
Brucella spp.	Brucellosisok
Burkholderia mallei	Takonykór
Burkholderia pseudomallei	Melioidosis
Rickettsia prowazekii	Kiütéses tífusz
Coxiella burnetii	Q-láz
Chlamydia psittaci	Psittacosis
Alphavírusok (venezuelai-, keleti- és nyugati ló-encephalomyelitis vírusai)	Encephalomyelitis
Staphyloccus aureus (enterotoxin B)	Toxikus shock szindróma
Salmonella spp., Escherichia coli O57:H7	Élelmiszerek fertőzése
Vibrio cholerae, Shigella spp., Crytosporidium parvum	Ivóvizek fertőzése
C csoport: Újonnan felismert vagy rekombináns mikrobák	
Nipah-vírus	Encephalitis
Hantavírus	Haemorrhagiás láz
Rekombináns mikrobák (baktériumok, vírusok, gombák)	

számítani a közeljövőben (16). Állatok súlyos fertőzéseit okozó mikrobákat is próbálnak emberhez adaptálni, például a tevehimlő vírusát Irakban (15). Súlyos emberi betegségeket kiváltó mikrobákat további patogén tulajdonságokkal igyekeznek felruházni, hogy a szokásostól eltérő és súlyosabb kórkép jöjjön létre. Ausztrál kutatók az interleukin-4 génjét ültették az egérhimlő vírusába, meggátolva ezzel a sejtes antivirális védekezést és az immunmemória kialakulását (1). A Szovjetunióban a *Clostridium botulinum* baktériumot úgy igyekeztek módosítani, hogy a szervezetben is szaporodjon, s az ott termelt toxin pusztítsa el az áldozatot, sőt a kórokozó emberről emberre is képes legyen terjedni (7). Orosz kutatók a lépfene kórokozójába is további virulenciagéneket ültettek, s az ilyen mutánsok esetleg érzéketlenné váltak a vakcinálás védő hatásával szemben. Ugyanitt jelenleg a HIV és az Ebola-vírus rekombinációjával is foglalkoznak (26). Az antibiotikum-rezisztenciát kódoló gének átvitele technikailag aránylag könnyű, ezáltal polirezisztens, minden kezeléssel dacoló baktériumtörzseket lehet létrehozni. A mikrobiológiai terrorizmus jövőbeli útja a genetikailag módosított mikrobáké. Kiegészítésként megjegyzendő, hogy haszonnövények (rizs, rozs, búza) csíráit tönkretevő növényi vírusok (15), vagy a háziállatokat elpusztító mikrobák (27) kifejlesztése is jó ideje folyamatban van.

A mikrobás rémtettek

A mikrobafegyverek titokzatosak, szokatlanok, válogatás nélkül pusztítanak, ellenőrizhetetlenek, láthatatlanok, ezért nagy félelmet és pánikot váltanak ki (27). Az általuk okozott megbetegedések utánozhatják természetes fertőzések képét, egy új vagy egy visszatérő természetes járvány kitörését válthatják ki, esetleg laboratóriumi balesetet követő megbetegedéseket utánozhatnak (18). A mikrobiológiai terrorcselekményt nem lehet azonnal felismerni, s valószínűleg az első megbetegedéseket a klinikusok sem ismerik fel. Feltehetően a kórházi vagy járványügyi szolgálat laboratóriumában a szokatlan tulajdonságokkal rendelkező mikroorganizmus kimutatása fogja az első gyanút felkelteni (22). Egyes korai jelek azonban utalhatnak mesterségesen előidézett fertőzésre vagy járványra *(2. táblázat)*.

Az egészségügyi ellátórendszer szerepe

Jelenleg sehol sincsenek felkészülve egy esetleges bioterrorista cselekményre. Tapasztalat sincs a megelőzésre és a nagyszámú beteg ellátására (10). Régen lezajlott járványok adataiból próbálnak következtetni a megbetegedések és járványok alakulására (2, 7, 13). Az 1918–19-es spanyolnáthajárvány idején a

2. táblázat: Mikrobás terrorcselekmények korai jelei

- Kis földrajzi területen és rövid időn belül jelentkező nagyszámú, azonos megbetegedés.
- Az adott betegségre jellemző megbetegedési és halálozási aránynál jóval magasabb morbiditás és mortalitás.
- Az adott betegség súlyosabb lefolyású a megszokottnál, szokatlan a fertőzés módja (elsősorban légúti fertőzés történik).
- Szokatlan az adott megbetegedés ezen a földrajzi területen vagy évszakban.
- Az adott fertőző betegség terjesztésében szerepet játszó természetes vektor nem fordul elő a megbetegedések helyszínén vagy abban az évszakban.
- Két vagy több súlyos fertőző betegség nagyszámú, hirtelen jelentkezése egy időben.
- A fertőzést okozó mikróba szokatlan tulajdonságokkal, az adott helyen keringő törzsektől lényegesen eltérő antibiotikum-rezisztenciával rendelkezik.
- Légúti fertőzés esetén a légkondicionált helyen tartózkodók között, vagy épületen belül történt fertőzés esetén a külvilágban tartózkodók között nem fordul elő megbetegedés.
- Az emberi megbetegedésekkel egyidejűleg a legkülönfélébb háziállatok nagyszámú megbetegedése és elhullása.
- Felismerés, hogy illetéktelen személyek terrorcselekményekhez használható mikrobiológiai anyagokhoz, felszereléshez juthattak hozzá, illetve ilyen személyek birtokában ilyet találtak.

rendkívül nagyszámú beteget a kórházak alig tudták ellátni (személyzet, hely, fogyóanyag hiányában). Szükségkórházakat állítottak fel, minden egészségügyi végzettséggel rendelkező személyt önkéntes szolgálatra szólítottak fel. A halottasházak és temetkezési vállalatok kapacitása is elégtelennek bizonyult, nemegyszer a rokonok temették el az elhunytat. Mindezek óriási pánikot és a társadalmi viszonyok rombolását eredményezték, ugyanakkor a szükséges közegészségügyi intézkedések (például gyülekezési tilalom, karantén) értetlenséget és ellenállást váltottak ki az emberek egy részéből (12).

A jövőre vonatkozóan minden országban szükséges lesz egy folyamatosan működő megfigyelő rendszer kialakítása, hogy ez segítséget nyújtson a törvény szerint feljogosított közegészségügyi hálózat által a szükséges intézkedések, többek között kényszerintézkedések mielőbbi bevezetéséhez (3, 18, 25). Szükséges olyan laboratóriumi hálózat létrehozása, amely képes a legkülönfélébb veszélyes kórokozók gyors azonosítására (10, 18, 25). A világon mindenütt az egészségügyi intézmények kapacitásuk felső határán dolgoznak, s a szigorú munkarend miatt rugalmatlanok esetleges nagyobb tömegű fertőző beteg elhelyezéséhez szükséges átalakításokhoz (3). Mivel sok fertőző betegség kezdeti tünetei nagyon hasonlóak, ezért várható, hogy az egyéb betegségekben szenvedők is megrohamozzák a kórházakat, növelve a zsúfoltságot. Ki merné visszautasítani bármely beteg felvételét? A hírközlő szervek szenzációhajhászása szintén növelné a pánikot (2). Mind a betegellátásban, mind a laboratóriumokban jól és folyamatosan képzett személyzetre volna szükség, akik a gyakorlatban is elsajátították a szükséges teendőket (7, 10, 22). Mivel ők vannak kitéve legjobban a másodlagos fertőzésnek, ezért a legtöbb várható fertőzés kórokozója ellen védőoltásban kellene

őket részesíteni. Minden védőoltásnak lehetnek azonban súlyos szövődményei, például a himlőoltást követheti posztvakcinációs encephalitis vagy progresszív vakcinia. Vajon ki vállalja ezek kockázatát, és milyen hatóság állja az esetleges kártérítést (10, 11, 26)? Igen nagy a valószínűsége annak, hogy a megfertőződéstől és a karanténba zárástól való félelem miatt a betegellátó és laboratóriumi személyzet jelentős része el fogja hagyni munkahelyét. A karantén kórházi fenntartása és számos egyén behelyezése esetleg csak erőszakkal, fegyveres kórházi őrökkel és a rendőrség bevetésével lehetséges, amihez törvényi szabályozás szükséges (2). Bioterrorizmus esetére a kórházi részlegek, elsősorban az antibiotikumok és vakcinák nagy mennyiségben történő raktározására sehol sincsenek felkészülve (2, 3, 22, 25). A nagyszámú elhunyt tetemének hűtésére sincs elegendő kapacitás, még a hűtő vasúti és tehergépkocsik igénybevételével sem (3). Sajnos, az sem lehetetlen, hogy egy nagyobb méretű járvány kezelhetetlenné válik (2).

A tapasztalat azt mutatja, hogy naivitás erkölcsi alapon annak elvárása, hogy elsősorban az orvosi végzettségű, de más kutatók se vegyenek részt mikrobiológiai fegyverek kutatásában és bevetésében (1, 16). Éppen ezért szigorú törvényi szabályozás szükséges, hogy kik, milyen célból és milyen feltételekkel foglalkozhatnak olyan mikróbákkal, amelyek fegyverként is használhatók. Az USA a feljogosított személyek névsorát kétévenként felújított nemzeti adatbázisban szándékozik nyilvántartani, amelyet az egészségügyi miniszter és az országos főügyész ellenőriz. Eltiltanák a hozzáféréstől többek között a büntetett előéletűeket, a hadseregből kényszerrel eltávolítottakat, az illegális bevándorlókat, biofegyvereket előállító országok polgárait, az ideg- és elmebetegségben szenvedőket. Ugyancsak szigorúan fogják ellenőrizni az idetartozó mikrobák megfelelően zárt tárolását és más intézeteknek való átadását. Az előírások megsértőit a törvény büntetőjogilag felelősségre vonja (1, 16).

A rekombináns biofegyver mikrobák előállítása a tudomány legújabb eredményei szerint történik. A mikrobák genomjának kiválasztott szakaszaiba olyan géneket lehet beültetni, amelyek termékei lényegesen fokozzák a virulenciát, minden ismert kezelési módot lehetetlenné tesznek, sőt rezisztenssé tehetik a mutánsokat a vakcinálás hatásával szemben (1, 26). Ezért felmerült, hogy egyes tudományos eredményeket, főleg a veszélyes mikrobák géntérképét, ne közöljék nyilvánosan. Nehéz azonban eldönteni, hol legyen a tiltás határa, s egyáltalán, ki legyen jogosult a közlés megtiltására. Az információk áramlásának akadályozása azonban a mikrobafegyverekkel szemben védelem kutatását is megnehezítheti (1). E területen szintén a genetikailag módosított mikrobák alkalmazása látszik elsődlegesnek, például az Ebolavírus-fertőzés megelőzésére e vírus génjeit tartalmazó adenovírusvektort szándékoznak előállítani (28).

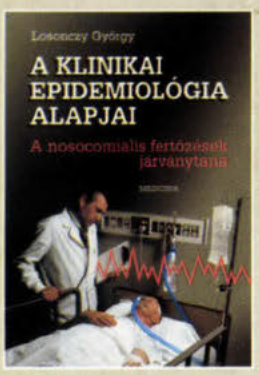
Pillanatnyilag csak reménykedni lehet, hogy a felvázolt rémtettek soha nem fognak bekövetkezni, és a biológiai hadviselés megelőzésének és kezelésének kutatása már a laboratóriumban győzni fog.

Köszönetnyilvánítás: Készült az OTKA T-29299 és az ETT 6/2000 pályázatok támogatásával.

IRODALOM: 1. *Atlas, R. M.:* Bioterrorism: the ASM response. ASM News, 2002, *68*, 117-121. – 2. *Bardi, J.:* Aftermath of a hypothetical smallpox disaster. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 547-551. – 3. *Bartlett, J. G.:* Applying lessons learned from anthrax case history to other scenarios. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 561-563. – 4. *Christopher, G. W., Cieslak, T. J., Pavlin, J. A. és mtsai:* Biological warfare: A historical perspective. JAMA, 1997, *278*, 412-417. – 5. *Cieslak, T. és Eitzen, E. M.:* Clinical and epidemiologic principles of anthrax. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 552-555. – 6. *Cole, L. A.:* The specter of biological weapons. Scientific American, 1996, *275*, 60-62. – 7. *Cross, T.:* Biological terrorism and warfare: Not sci-fi any longer. Contemp. Pediatr., 2001, *18*, 37-54. – 8. *Harris, S.:* Japanese biological warfare research on humans: A case study of microbiology and ethics. Ann. NY Acad. Sci., 1992, *666*, 21-52. – 9. *Harris, R., Paxman, J. A.:* A higher form of killing. Hill and Wang, New York, 1982. – 10. *Henderson, D. A.:* Bioterrorism as a public health threat. Emerg. Infect. Dis., 1998, *4*, 488-492. – 11. *Henderson, D. A.:* Smallpox: Clinical and epidemiologic features. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 537-539. – 12. *Inglesby, T. V.:* Anthrax: A possible case history. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 556-560. – 13. *Inglesby, T. V., Dennis, D. T., Henderson, D. A. és mtsai:* Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA, 2000, *283*, 2281-2290. – 14. *Kortepeter, M. G., Parker, G. W.:* Potential biological weapons threats. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 523-527. – 15. *Lane, H. C., La Montagne, J. és Fauci, A. S.:* Bioterrorism: A clear and present danger. Nature Med., 2001, *12*, 1271-1273. – 16. *Manchee, R. J., Braster, M. G., Melling, J. és mtsai: Bacillus anthracis* on Gruinard Island. Nature, 1981, *294*, 254-255. – 17. *McDade, J. E., Franz, D.:* Bioterrorism as a public health threat. Emerg. Infect. Dis., 1998, *4*, 493-494. – 18. *Miller J. és Broad, W. J.:* The germ warriors: A special report. The New York Times, 1998, december 8. – 19. *Mills, J., Drew, D.:* Serratia marcescens endocarditis: A regional illness associated with intravenous drug abuse. Ann. Intern. Med., 1976, *84*, 29-35. – 20. *Mobley, J. A.:* Biological warfare in the twentieth century: Lessons from the past, challenges for the future. Mil. Med., 1995, *160*, 547-553. – 21. *Pavlin, J. A.:* Epidemiology of bioterrorism. Emerg. Infect. Dis., 1999, *4*, 528-530. – 22. *Poupard, J. A. és Miller, L. A.:* History of biological warfare: Catapults to capsomers. Ann. NY. Acad. Sci., 1992, *666*, 9-20. – 23. *Robertson, A. G., Robertson, L. J.:* From asps to allegations: Biological warfare in history. Mil Med., 1995, *160*, 369-373. – 24. *Rotz, L., Khan, A. S., Lillibridge, S. R. és mtsai:* A public health assessment of potential biological terrorism agents. Emerg. Infect. Dis., 2002, *8*, 225-230. – 25. *Russell, P. K.:* Vaccines in civilian defence against bioterrorism. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 531-533. – 26. – *Schoch-Spana, M.:* Implications of pandemic influenza for bioterrorism response. Clin. Infect. Dis., 2000, *31*, 1409-1413. – 27. *Stern, J.:* The prospect of domestic bioterrorism. Emerg. Infect. Dis., 1999, *5*, 517-522. – 28. *Sullivan, N. J., Sanchez, A., Rollin, P. E. és mtsai:* Development of a preventive vaccine for Ebolavirus infection in primates. Nature, 2000, *408*, 605-609. – 29. *Torok, T. J., Tauxe, R. V., Wise, R. P. és mtsai:* A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. JAMA, 1997, *278*, 389-395. – 30. *Zalinskas, R. A.:* Iraq's biological weapons: The past as future? JAMA, 1997, *278*, 418-424.

(J. Ongrádi, Sidney Kimmel Oncology Research Center, Johns Hopkins University Medical School, 1650 Orleans Street, Rm 351, Baltimore MD 21231-1001, USA
e-mail: ongjos@hotmail.com)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



A klinikai epidemiológia alapjai

Szerkesztette: Losonczy György

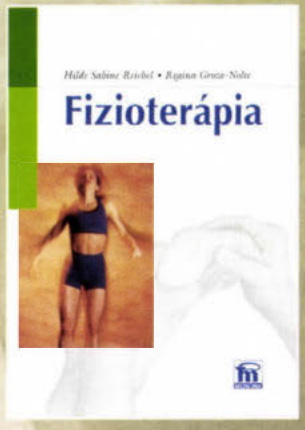
A nosocomialis fertőzés valamennyi kórház valamennyi osztályán gondot jelent (morbiditás, letalitás, kórházi és orvosi presztízsvesztés). Éppen ezért e monográfia nélkülözhetetlen segítőtársa minden betegellátó és közegészségügyi intézmény vezetőjének, orvosának és egészségügyi szakdolgozójának. A képzés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

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

Reichel • Groza-Nolte

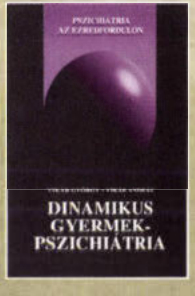
Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter



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

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



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

Leonardo da Vinci-program az ápolásért*

Gábor Katalin dr.[1], Csanádi Lajosné [2], Helembai Kornélia [1], Szögi Zoltánné [3], Tulkán Ibolya[1] és Unginé Kántor Katalin [4]

Szegedi Tudományegyetem Egészségügyi Főiskolai Kar (főigazgató: Boda Márta dr.)[1]
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Ápolásigazgatási Osztály (vezető: Csanádi Lajosné)[2]
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Belgyógyászati Intenzív Osztály (osztályvezető főorvos: Rudas László dr.)[3]
Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Dobozy Attila dr.)[4]

A közlemény szeretné megismertetni az orvosokat azzal a munkával, melyet ápoló és diplomás ápolókat oktató szakemberek az Európai Unió Leonardo da Vinci-programjában végeztek. A hároméves projekt célja az ápolás hatékonyságának növelése volt az osztályvezető ápolók menedzsment-továbbképzése révén. A szegedi csoport az emberi erőforrás menedzsmentet választotta eszközéül, hiszen e területen nagyobb anyagi ráfordítás nélkül lehet jelentős eredményeket elérni. A szerzők a program elején és végén mérték az elvándorlást és hiányzásokat, az ápolók képzettség szerinti összetételének, valamint az ápolói elégedettség és a betegelégedettség változását. A legutóbbit kivéve minden mért érték javult. A program lehetőséget adott a magyar ápolás helyzetének összehasonlítására a résztvevő Uniós tagországokéval, tapasztalatcserékre és egyes módszerek átvételére is. Az elkészült kétkötetes európai ajánlás széles körben hozzáférhető.

Kulcsszavak: ápolás, humán erőforrás menedzsment, hatékonyság, Európai Unió

Project Leonardo da Vinci for the better nursing care. The aim of the present paper is to inform physicians about the work completed by nurses and professors of baccalaureate nurses in the framework of Leonardo da Vinci project, organised and sponsored by the European Union. The goal of the project was to increase the effectiveness of chief nurses throughout their further training programme in the field of management. The team of Szeged chose the human resource management, since in this field is possible to achieve the greatest improvement with the smallest financial investment. We measured the fluctuations and the absentees of the nurses, the changes in the degree of education, the nurse' and patient' satisfaction at the beginning and at the end of the period studied. Except the patient's satisfaction all the other parameters improved by the end of tested period. The project provided a unique possibility to compare the state of the Hungarian nursing with that of the countries belonging to the European Union, to exchange the experience and to learn some new methods. In the framework of this project a book of two volumes was prepared containing the suggestions of EU. This book is widely available in English and in French.

Key words: nursing, human resource management, effectiveness, European Union

Az egészségügyben végzett munka csak akkor lehet színvonalas, ha a gyógyítás minden résztvevője hatékonyan végzi feladatát. Az intézeti ellátásban a legjobb orvosi munka sem lesz eredményes, ha az ápolás nem támogatja azt. A mai magyar egészségügyben nagyon érzékeny pont ez, hiszen az ápolói munka alulfinanszírozottsága és alacsony presztízse miatt óriási az elvándorlás erről a területről, a gyógyító intézményekben még a minimális nővérlétszám sem érhető el, a felsőfokú ápolóképzés keretszámai nem tölthetők be. Ez ördögi kört eredményez, hiszen az ilyen körülmények között dolgozók terhelése szinte elviselhetetlen, és sokan éppen ezért hagyják el a pályát.

Érzékelve ezt a problémát, a Szegedi Tudományegyetem Egészségügyi Főiskolai Karának oktatói különleges lehetőségnek tartottuk, hogy az Egyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Ápolási Igazgatási Osztályával együttműködve részt vehettünk az Európai Unió által finanszírozott Leonardo da Vinci I.-programban.

„Az ápolás hatékonyságának emelése az osztályvezető ápolók menedzsmentképzése révén" címet viselő projektben öt európai ország hét kórháza (ill. klinikája) és ápolást oktató intézete, illetve az öt ország szakminisztériuma vettek részt. (Belgium – Brüsszel, Spanyolország – Barcelona, Franciaország – Marseille és Párizs, Magyarország – Budapest és Szeged, Csehország – Prága).

* Európai Uniós project az ápolás hatékonyságának javítására – humán erőforrás menedzsment az egészségügyben

Az 1998–2000-ig tartó három év összköltségvetése 319 905 euro volt. A program hivatalos munkanyelve francia és angol volt, a nagyobb összejöveteleken a kétnyelvű tolmácsolás, illetve az így elkészített írott anyagok segítették a kommunikációt. Az egyes partnerek az ápolásmenedzsment különböző problématerületei közül választottak, melyek megoldásával javíthatják az adott ország ápolásának hatékonyságát. A vizsgált kérdéskörök között az ápolási dokumentáció ésszerűsítése, az ápolók munkaterhelésének pontos kalkulálása, a betegutak ésszerűsítése, az ápolási egység menedzsmentjének minőségfejlesztése szerepeltek. A budapesti csoport (ETI + Szt. Rókus Kórház) az ápolási dokumentáció fejlesztését választotta témául.

A bilaterális partnercserék során alakultak ki az egyes országok részletes programtervezetei, a valamennyi résztvevő bevonásával megtartott szemináriumokon került sor a közös szempontok elfogadására, értékelésére, valamint a partnerek munkájának elfogadására. A zárás fázisában elkészült a projekt teljes anyagát tartalmazó kétkötetes kiadvány francia és angol nyelven (3, 6) [az interneten is elérhető (4)], melyet a partnerek előadások keretében mutattak be a francia Egészségügyi Minisztériumban.

A szegedi csoport az emberi erőforrás menedzsmentet választotta eszközéül, hiszen „Minden szervezetben a legfontosabb eszközt az abban részt vevő egyének jelentik. Ez különösen fontos egy szolgáltatási szervezetben, ahol az egyének magatartása és teljesítőképessége közvetlenül befolyásolja a szolgáltatás minőségét." (5), valamint általánosan elfogadott nézet, hogy a humán erőforrások fejlesztésére fordított pénz, idő, munka a leghatékonyabban és a leggyorsabban megtérülő befektetés (1). Különösen fontos szempont ez, ha a fejlesztés, változtatás elkerülhetetlen, és a rendelkezésre álló források igen korlátozottak. Ez a konkrét helyzet ma Magyarországon, hiszen feltétlenül emelni kell az ápolás színvonalát, de jelentős anyagi ráfordításra eddig nem volt lehetőség. Programunkban kerestük tehát a humán erőforrás menedzsmentnek azokat az eszközeit, melyekkel az adott helyzet javítható.

A humán erőforrás menedzsment „...azon funkciók egymásra kölcsönösen épülő együttese, amelyek az emberi erőforrások hatékony felhasználását segítik elő az egyéni és szervezeti célok egyidejű figyelembevételével" (2).

Programunk célja volt tehát az ápolói munka hatékonyságának fokozása a humán erőforrás menedzsment eszközeivel.

A cél elérésére az alábbi megközelítési utakat választottuk:

1. Teljes körű számítógépes informatikai adatbázis létrehozása az ápolószemélyzetről.
2. Az elvándorlás, hiányzások okainak feltárása.
3. A kompetenciák pontos tisztázása, részletes munkaköri leírások létrehozása.
4. Kompetencialistán alapuló pontrendszer kidolgozása, mely a regisztrációhoz kialakított kreditrendszerrel együtt lehetővé teszi az ápolói munka rendszeres objektív értékelését.
5. Az ápolók kommunikációs készségének fejlesztése.

A téma kiválasztása és feldolgozása vezető ápolók (3 fő) és a diplomás ápolók képzésében részt vevő oktatók (3 fő), – képzettségük szerint orvos-egészségügyi menedzser, pedagógus, pszichológus – közös munkájának eredménye. A program alkalmazására elsőként a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinikája nyújtott lehetőséget, mivel itt az orvos- és ápolásvezetés egyaránt nyitott volt a téma iránt.

A megvalósítás első lépéseként a kiindulási helyzetet elemeztük SWOT-analízissel. Mind az öt pont kapcsán számba vettük erősségeinket és gyengeségeinket, valamint a politikai, gazdasági, jogi környezetből adódó lehetőségeket és veszélyeket. Ezt követően kijelöltük a célokat és a megvalósításukhoz szükséges feladatokat és módszereket.

Az első lépésben a tesztintézet ápolóinak és vezetőiknek humán erőforrás menedzsment képzése valósult meg.

A tanfolyam 40 óra kiscsoportos problémamegoldással, szituációelemzéssel kiegészített szeminárium jellegű oktatás és 20 óra kommunikációs tréning formájában zajlott. A 15 résztvevővel 5 oktató foglalkozott.

A tanfolyam célja volt:

– megismertetni a résztvevőket a humán erőforrás menedzsment jelentésével, céljával, annak legfontosabb területeivel az egészségügyi szolgáltatásban,
– tudatosítani bennük saját szerepüket,
– felébreszteni az ismertetett eszközök iránti érdeklődésüket, tudatosítani használatuk szükségességét,
– segíteni az elmélet olyan szintű elsajátítását, mely lehetővé teszi a gyakorlati alkalmazás lehetőségeinek felismerését, valamint a legalapvetőbb gyakorlati módszerek elsajátítását.

Az ápolók megismerkedtek a humán erőforrás menedzsment fogalmával, elméleteivel, melyek ilyen mélységig legtöbbjük számára eddig ismeretlenek voltak. Felismerve ennek a tudásnak az óriási jelentőségét a mai magyar egészségügyben, felvetették a képzés szükségességét az orvosok számára is. (A menedzsment oktatása csak a legutóbbi években kezd az orvosképzés részévé válni Magyarországon.)

A csoportmunka jelentősége az egészségügyben mindannyiuk számára világos volt, a csoportok működésének elveivel, szabályszerűségeivel azonban most ismerkedtek meg.

A kommunikáció szerepét igen fontosnak tartjuk mind az ápoló-beteg, mind az egészségügyben dolgozó szakemberek egymás közötti kapcsolatainak alakulásában. Egy olyan egészségügyben, ahol fejleszteni kell, de anyagi eszközök csak igen szűkösen állnak rendelkezésre, a kommunikáció javítása fontos eszköz lehet, így az elméleti képzésen kívül 18 órás kommunikációs tréninget is tartottunk.

Az ápolói kompetencia pontos meghatározásának jelentőségét nagyon fontosnak látjuk tudatosítani. Számos példa bizonyítja, hogy az ápolás presztízsének kialakításában, az ápolás önálló, felelős hivatássá válásában ennek alapvető jelentősége van. Magyarországon az egészségügyi szakemberek kompetenciahatárai nincsenek jogilag tisztázva, így nem világos, mi a feladata az orvosnak, diplomás ápolónak, nővérnek, segédnővérnek stb. Ezt általában az intézeteken belüli „szokásjog" határozza meg. A szemináriumok során az oktatók által összeállított ápolói kompetencialistát a képzésben résztvevőkkel közösen értékeltük, konzultáltuk és kiegészítettük.

Az oktatás során minden osztály dolgozói kidolgozták osztályuk küldetésnyilatkozatát.

Fontosnak tartottuk az ápolói attitűd elemzését és annak formálását, melyre 9 órát fordítottunk.

A résztvevők megismerkedtek a betegoktatás módszertanának alapjaival is. Azt is igyekeztünk tisztázni, mi az, amire az ápolónak kell megtanítania a beteget. Magyarországon ugyanis a betegoktatást általában orvosi feladatnak tartják, holott a beteg otthoni életvitelével kapcsolatos dolgok jelentős része az ápolás tárgya, és a diplomás ápolókat képzésük alkalmassá is teszi erre a feladatra.

A motiválás fontos eszköz a betegoktatásban és az ápolók hatékonyságának fokozásában is. Az elméleti alapok megbeszélése után a résztvevőkkel egy listát dolgoztunk ki azokról a dolgokról, amelyek számukra a legfontosabbak munkájuk során, valamint azokról, melyeket a legnehezebben tolerálnak. Ez a lista – új dolgozók felvételekor kitöltetve – a vezető segítségére van abban, hogy a dolgozó elvárásait a lehető legjobban megismerhesse, így a megfelelő munkahelyre helyezze, és a későbbiekben a dolgozó számára legfontosabb eszközökkel motiválja (például akinek a számára a tanulás lehetősége a fontos, azt továbbképzésekre küldje).

A teljesítmény értékelésének, a teljesítményproblémák megoldásának elveit szintén fontos volt tisztázni, hiszen ez része a vezető-beosztott, de ugyanakkor az ápoló-beteg kapcsolatának is. A pályázatunkban tervezett, bonyolult, nehezen megvalósítható értékelési pontrendszer helyett a párizsi AP-HP-nél (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) a projekt során megismert módszert próbáljuk bevezetni az ápolók munkájának rendszeres értékelésére.

A konfliktusok okainak és azok megoldásának elméleti oktatása kapcsán igyekeztünk feltárni az elvándorlások okait az aktuális helyzetben. A résztvevők csoportokban dolgozva gyűjtötték össze a lehetséges okokat, és válogatták ki azokat, melyeken javítani lehetne az intézet rendelkezésére álló eszközökkel.

A „gazdálkodás az idővel" című anyagrész elsajátítása lehetővé tette, hogy az ápolók minél hatékonyabban használhassák ki munkaidejüket.

A képzést az Egészségügyi Továbbképző Intézet 34 kreditpontot érő továbbképzésnek fogadta el.

Az oktatás tapasztalatai

A résztvevők a kapott ismereteket újaknak és hasznosaknak ítélték annak ellenére, hogy néhányuknak volt már különböző szintű menedzsment előképzettsége.

Tapasztalataink azt bizonyítják, hogy az osztályvezetők és beosztottaik közös képzésének több hátránya van, mint előnye. Előnynek tekinthető az, hogy a vezetők és vezetettek „közös nyelvet" sajátítanak el, és a problémákat megismerik a másik nézőpontjából is. Hátrányt jelentett azonban, hogy a résztvevők előképzettsége nagyon különböző volt, továbbá, hogy a beosztottak kevésbé voltak nyitottak főnökeik jelenlétében valamint az is, hogy az osztályvezetők problémái mások voltak, mint az osztályon dolgozó ápolóké.

Ebben a konkrét esetben azonban eredményként azt tapasztaltuk, hogy a beosztottak és vezetőik között nőtt a bizalom, az ápolók jobban megértették vezetőik problémáit. Az intézetben rendszeressé tették a közös esetmegbeszéléseket, melyeken nyitottabbak lettek egymás iránt.

A résztvevők egyöntetű véleménye volt, hogy fontos lenne az orvosok ilyen jellegű képzése, továbbképzése is.

A projekt követelményei közé tartozott olyan mérési módok feltárása is, melyekkel a program eredményessége követhető. Mérési eszközül az alábbiakat választottuk:

– Hiányzás, elvándorlás adatainak elemzése.

– Ápolói elégedettségi kérdőív. A program elején és végén 22, egymással ellentétes állításpárt tartalmazó kérdőíven kellett megjelölni 5 fokozatban, hogy mennyire érzik az állítást megvalósultnak saját munkahelyükön *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A dolgozói elégedettségi kérdőív állításai

1. Teljes mértékben tisztában vagyok az eredményeimmel, és tanácsokat kapok arra, hogyan javíthatnék a teljesítményemen.
2. A döntéshozatal az érintett területeken dolgozókkal való megbeszélés alapján történik.
3. Feladatom pontosan meg van határozva, és pontosan tudom, mit várnak el tőlem.
4. A munka úgy van megtervezve, hogy be lehessen tartani az ütemtervet.
5. Osztályunk célkitűzései pontosan meg vannak határozva.
6. Pontosan ismerem a Klinika többi osztályának célját.
7. Mindig tudom, hogy kihez forduljak problémáimmal.
8. Úgy érzem, támogatnak képességeim fejlesztésében, és szépen haladok előre.
9. A Klinika különböző részlegei között jó az együttműködés, így hatékonyan dolgoznak.
10. Munkám során lehetőségem van saját kezdeményezésekre.
11. Az okokat, célokat és terveket nyíltan beszéljük meg.
12. Támogatják az egyre jobb munkamódszerek keresését.
13. Osztályom dolgozói elkötelezetten, egyetértésben dolgoznak együtt.
14. Megértik és figyelembe veszik egyéni fejlődési igényeimet.
15. Ösztönzőleg hat rám, amit csinálok és amit elérek.
16. A Klinika elfogadja az időnkénti konfliktusokat, és olyan megoldást próbál találni, mellyel a többség egyetért és melyet elfogad.
17. Engem nem érdekel, mit mondanak a munkahelyemről.
18. A Klinika kollektívája kiváló.
19. Elégedett vagyok a jövedelmemmel.
20. Sok többletmunkát végzek.
21. Többletmunkám értékét elismerik.
22. Munkahelyem felszereltsége kiváló.

2. táblázat: Az ápolói munkahelyek betöltöttségének változása a program idején

	1998		2000	
	fő	%	fő	%
Minimális létszám (a 21/1997. NM rend. alapján)	43	100	43	100
Dolgozó ápolók	33	77	39	91
Tartósan távol	10	23	6	14
Helyettesítve	0	0	6	100

A legalsó sor százalékértékei esetében a helyettesítendők száma adja a 100%-ot.

3. táblázat: Az ápolók képzettség szerinti megoszlásának változása a vizsgált intézetben

Munkában eltöltött évek	Képzettség															
	intézeti főnővér (főisk.)		diplomás nővér (főisk.)		másodfokú specializáció		érettségizett szakképzett ápoló		szakképzett ápoló érettségi nélkül		érettségizett szakképzetlen ápoló		szakképzetlen ápoló		összesen %	
	'98	'00	'98	'00	'98	'00	'98	'00	'98	'00	'98	'00	'98	'00	'98	'00
0–9			1		1	1	3	5	3	1	1	1	2	2	32,4	25,6
10–18				2		1	6	7	2	2	1	1			26,5	33,3
19–27	1	1					2	3	4	2			1	1	23,6	18,0
28–36							1	1	2	3			1	1	11,8	12,8
> 36 év							2	4		2		1			5,9	10,3
Összesen	1	1	1	2	1	2	14	17	11	10	2	3	4	4	100	100
%	2,9	2,6	2,9	5,1	2,9	5,1	41,2	43,6	32,4	25,6	5,9	7,7	11,8	10,3	100	100

'98 = 1998; '00 = 2000

– Betegelégedettségi kérdőív a program elején és végén: a betegek fogadására, elhelyezésére és a személyzet attitűdjére vonatkozó kérdésekre a betegek jó, közepes, rossz választ adhattak.

Eredmények

Elvándorlás, hiányzások

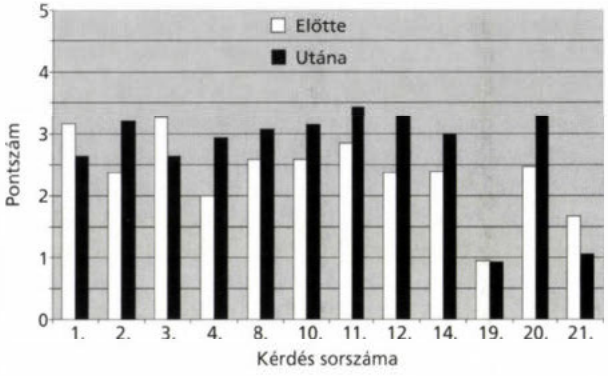
Az elvándorlás a vizsgált intézetben már az induláskor sem volt magas. 1998-ban 3 (9%), 1999-ben 1 ápoló hagyta el munkahelyét, míg 2000-ben senki. A kis számok és a viszonylag rövid megfigyelési idő miatt természetesen nem vonhatunk le messzemenő következtetéseket, még akkor sem, ha a program beindításán kívül más jelentős változás nem történt a megfigyelési idő alatt. (Sajnos a bérek „jelentős" emelése sem hamisíthatta meg eredményeinket.)

Szembetűnő a különbség a vizsgált két év között, ha a betöltött álláshelyeket vizsgáljuk *(2. táblázat)*. A táblázatból látható, hogy nőtt a betöltött állások aránya, csökkent a tartósan távollévők aránya, és helyettesítettségük 0-ról 100%-ra nőtt. A *3. táblázaton* látható, hogy az ápolók képzettség szerinti megoszlása is jó irányba változott.

Ápolói elégedettség

Az ápolói elégedettség változását az *1. ábra* mutatja. Csak azokat a kérdéseket tüntettük fel, melyeknél a változás legalább 10% volt. Szerepel az ábrán még a 19-es kérdés, mely a fizetéssel való elégedettséget mutatja. Itt nincs ugyan változás, mégis ábrázoltuk, bemutatandó az elégedettség igen alacsony voltát.

Megállapítható, hogy az ápolói elégedettség jobb a projekt végén, mint az elején volt (2, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 20. kérdés). Az első kérdés esetében tapasztalható csökkenés sürgeti a program során a párizsiaktól átvett értékelési rendszer bevezetését. A harmadik kérdésben tapasztalható csökkenést pedig az magyarázhatja, hogy átfedések vannak az orvos-ápoló, ápoló-segédápoló stb. kompetenciája között, és nem létezik jogi szabályzás a kompetenciahatárokra vonatkozóan. A 19. és 21. kérdés esetében a probléma anyagi természetű.



1. ábra: A dolgozói elégedettség változása (a projekt elején és végén mérve; kérdésenként 1–5 pont volt adható)

Betegelégedettség

A betegelégedettség változása a *4. táblázaton* látható. Az eredmények nem változtak jelentősen, de ezt az is magyarázhatja, hogy a betegek elvárásai az utóbbi években növekedtek, az egészségügyi dolgozók toleranciája viszont a fokozódó terhelés és az alulfinanszírozottság miatt csökkent.

4. táblázat: A betegelégedettség változása (a projekt elején és végén mérve)

	Jó		Közepes		Rossz	
	1998	2000	1998	2000	1998	2000
Fogadás	%	%	%	%	%	%
Segítőkészség	87	91	12	9	1	0
Figyelmesség	86	86	12	14	1	0
Pontosság, gyorsaság	82	75	14	24	4	1
Elhelyezés						
Komfort	67	78	30	22	3	0
Szellőztetés	72	79	26	17	2	4
Nyugalom	80	78	15	22	5	0
Berendezés	65	70	32	26	3	4
A dolgozók attitűdje						
Orvosok	98	91	2	9	0	0
Ápolók	92	89	8	11	0	0
Kisegítő személyzet	68	84	29	15	3	1

Összegzés

A programban való részvétel nagyon hasznos volt számunkra. Megismerhettük az ápolás helyzetét a részt vevő országokban, megmutathattuk, hogy az ápolás szakmai színvonala, oktatása Magyarországon nem marad el a többi résztvevőkéhez képest (ez egyébként a nyugati partnerek körében jól észrevehető meglepetést okozott, és látványosan megváltoztatta a projekt során részvételünk jellegét). Bebizonyosodott ugyanakkor, hogy hiányosságaink vannak a gyakorlati ápolás menedzsment területén (egyes módszerek átvételét meg is kíséreljük), és hogy a finanszírozás rendezésén kívül igen fontos a különböző egészségügyi szakemberek (orvos, diplomás ápoló, ápoló, segédápoló) kompetenciakörének jogi szabályozása, hiszen ez feltétele a költséghatékony, felelősségteljes munkavégzésnek.

Megszerzett tapasztalatainkat és az átvett módszereket igyekszünk közkinccsé tenni az ápolók körében, és úgy gondoljuk, az orvostársadalomnak is meg kell ismernie az ápolás törekvéseit, hogy a közös munka sikeres lehessen.

IRODALOM: *Drucker, P. F.:* Management. William Heinemann Ltd, London, 1974, 308. old. – 2. *Elbert, N. F., Karoliny, M., Farkas, F. és mtsa:* Személyzeti/emberi erőforrás menedzsment kézikönyv KJK-KERSZÖV Jogi és Üzleti Kiadó Kft., Budapest, 2000, 26. old. – 3. Gestion des Soins Infirmiers Recommandations Européennes Tome I-II. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Dec. 2000. –4. http://international.aphp.fr/publi/publi.htm –5. Minőségirányítás és minőségügyi rendszerelemek. A szolgáltatás irányelvei Magyar Szabvány MSZ 150 9004-2, Magyar Szabványügyi Hivatal 1993. július. – 6. Nursing Care Management European recommendations Volume I-II. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Dec. 2000.

(Gábor Katalin dr., *Szeged*, Temesvári krt. 31. 6726)

New IOS Press Publication

Heart Disease

Environment, Stress, and Gender

Volume 327 NATO Science Series: Life and Behavioural Sciences
Edited by: G. Weidner, M. Kopp and M. Kristenson
2002, approx. 350 pp., hardcover
ISBN: 1 58603 082 5
Price: US$90/EUR95/£60

This book addresses one major question: Why do men get more heart disease than women? Recent global trends in heart disease show that traditional coronary risk factors, such as elevated blood pressure and cholesterol are poor candidates in explaining the gender gap in heart disease. Changes in these risk factors also cannot explain the recent cardiovascular disease epidemic among middle-aged men in Eastern Europe. This book will focus on environmental, behavioral, and psychosocial variables, as well as new risk factors of a biological nature in an attempt to understand the gender gap in heart disease. It combines perspectives from numerous disciplines, such as demography, epidemiology, medicine, sociology, and psychology. This book features the work of a distinguished group of international researchers appearing in Richard Stone's report on "Stress: the invisible hand in Eastern Europe's death rates" (Science, vol. 288, June 9, 2000, pp. 1732-33). It combines perspectives from numerous disciplines, such as demography, epidemiology, medicine, nutrition, sociology, and psychology to explore the environmental, behavioral, and psychosocial influences on men's greater susceptibility to heart disease.

If you would like to order one or more copies of the above, please e-mail your order to: order@iospress.nl.

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, szövődményeit.

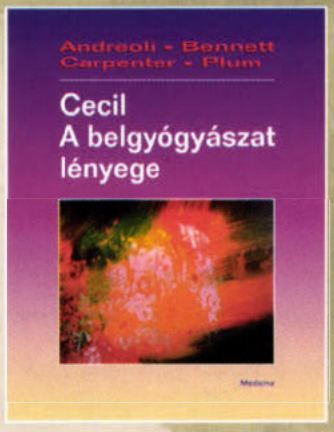
Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

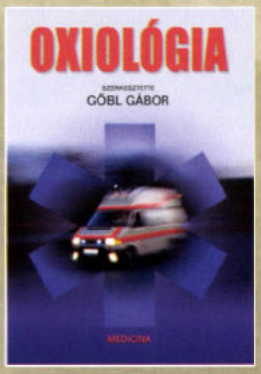
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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





Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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

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

Epeúti obstrukciót okozó neurofibroma Recklinghausen-kóros betegben

Bajor Judit dr.[1], Garamszegi Mária dr.[1], Grexa Erzsébet dr.[2], Anga Béla dr.[3], Papp Gábor dr.[4] és Beró Tamás dr.[1]

Baranya Megyei Kórház, I.sz.Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Pécs (osztályvezető főorvos: Beró Tamás dr.)[1]
Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Grexa Erzsébet dr.)[2]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Hegedűs Géza dr.)[3]
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Kollár Lajos dr.)[4]

Bevezetés: Az I. típusú neurofibromatosist (von Recklinghausen-kór) a bőr multiplex neurofibromái, tejeskávé színű pigmentációk, csontfejlődési rendellenességek és idegrendszeri tünetek jellemzik. Gastrointestinalis manifesztáció az esetek 25%-ában van jelen. *Esetismertetés:* A szerzők egy 53 éves férfi esetét ismertetik, akinél a betegség ritka lokalizációját észlelték. Felhasi fájdalom és sárgaság miatt került felvételre, a laboratóriumi eredmények és a hasi ultrahangvizsgálat cholestasisra utaltak. Endoszkópos retrográd cholangiographia tisztázta az elzáródás helyét, körülírt, jelentős szűkületet leírva a ductus choledochuson. Műtétre került sor, mely a ductus choledochust csaknem teljesen elzáró neurofibromát igazolt, emellett a vékonybelek serosai felszínén gastrointestinalis stromatumornak bizonyuló számos képlet látszott. A tumor kimetszését követően az epeelfolyás biztosítására choledochoenterostoma készült. A beteg sárgasága megszűnt, azóta is panaszmentes. *Következtetés:* Az eset érdekessége extrém ritkasága – két hasonló esetet közöltek eddig –, emellett felhívja a figyelmet a neurofibromatosishoz társuló hasi kórképekre.

Kulcsszavak: Recklinghausen-kór, neurofibromatosis, obstrukciós icterus, ductus choledochus, endoszkópos retrográd cholangiographia

Neurofibroma caused bile duct obstruction in a patient with Recklinghausen's disease. *Introduction:* Neurofibromatosis type-I (von Recklinghausen's disease) is characterised by multiple cutan neurofibromas, cafe-au-lait spots, bone abnormalities and tumours of central and peripherial nerves. Gastrointestinal involvement occurs in 25 percent of all cases. *Case report:* The authors report a case of a 53-year-old man presenting with rare hepatobiliary complication. He complained of abdominal pain and he looked jaundiced. The abdominal ultrasound revealed cholestasis confirmed by the laboratory results. The endoscopic retrograd cholangiography showed nearly total obstruction in the middle part of common bile duct. Subseqently laparatomy and choledochoenterostomy was performed. Plexiform neurofibroma was found in the wall of common bile duct and several gastrointestinal stromal tumour seedings were identified on the serosal surface of the small intestine. Post surgery he remained symptom free and showed no sign of jaundice. *Conclusion:* The authors would like to draw attention to this extremely rare case, since only two similar cases appeared in the literature.

Key words: Recklinghausen's disease, neurofibromatosis type-I, obstructive jaundice, common bile duct, endoscopic retrograd cholangiograpy

A neurofibromatosis I. típusa (von Recklinghausen-kór) dominánsan öröklődő megbetegedés, neuroectodermalis dysplasia. Az első esetet a névadó patológus 1882-ben írta le. Már ekkor nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség nem csak a bőrre korlátozódik, hanem a hasi szerveket is érintheti (két lokalizációban, a gyomor és a jejunum falában talált sarcomát). Ennek ellenére sokszor évek telnek el, míg a neurofibromatosisos beteg bizonytalan hasi panaszai, esetleg visszatérő enyhe icterusa vagy krónikus anaemiája, gastrointestinalis vérvesztése hátterében igazolódik az alapbetegséggel összefüggő hasüregi elváltozás.

Ezen betegek esetében is obstrukciós icterus észlelésekor természetesen először a leggyakoribb okok kizárására kell törekednünk, de fel kell hogy merüljön – az alább részletezett adatok ismeretében – a hasi manifesztáció lehetősége.

Esetismertetés

Az 53 éves férfi beteget 2000 júniusában vettük fel osztályunkra. A férfi egy szociális otthon lakója, csecsemőkora óta intézetben nevelkedett, szüleit, rokonait nem ismerte. Anamnézisében gyermekkori lágyéksérvműtét szerepel. 1985-ben diagnosztizálták generalizált neurofibromatosisát egy plexus brachialis laesiót okozó nyaki terime eltávolítása kapcsán. Ennek szövettana neurofibroma volt, ugyanúgy, mint a néhány eltávolított, testszerte látható bőrképleté. 1999-ben felhasi fájdalmak hátterében a hasi UH-vizsgálat epehólyagkövességet igazolt. Mivel a laboratóriumi eredmények epeelfolyási zavart jeleztek, ERCP-vizsgálat történt, melynek során kóros nem ábrázolódott. Laparoszkópos cholecystectomiát követően a beteg panaszmentessé vált. Osztályunkon először a fenti időpont-

ban jelentkezett, felhasi tompa fájdalom, étvágytalanság, sárgaság miatt. Vizelete sötétté, széklete világossá vált. Láza nem volt. Fizikális vizsgálattal az alacsony termetű, kissé macrocephal betegnél testszerte nagyszámú, babnyi-mogyorónyi neurofibroma volt látható, icterusos bőr és sclerák mellett. Kisfokban megnagyobbodott heparon és enyhe felhasi nyomásérzékenységen kívül egyéb kórosat nem találtunk. Laboratóriumi eredményei az obstrukciós icterusra jellemző értékeket mutatták: se-bilirubin: 168,9 µmol/l, direkt bilirubin: 136,3 µmol/l, GOT: 73 NE, GPT: 93 NE, ALP: 297 NE, GGT: 418 NE. A többi paraméter a normális tartományban volt. Hasi UH-vizsgálat tág extra- és intrahepaticus epeutakat írt le, de az elfolyási akadály okát nem tisztázta. ERCP vizsgálatra került sor, melynek eredménye a következő volt: „A papilla egy kb. cseresznyemagnyi diverticulum mellett foglal helyet. A feltelődött ductus choledochus mérsékelten tág, kb. 10–11 mm-es. A ductus cysticus csonkja kb. 1,5 cm hosszú. Ezen magasságban a ductus choledochus kb. 1 cm-es szakaszon, körkörösen, extrém fokban, kb. 1–2 mm-nyire beszűkül. A szűkült szakasz fölött a ductus hepaticus, valamint az intrahepaticus epeutak szintén kitágultak. Mind a ductus choledochusban, mind a ductus hepaticusban számos kő látható. Endoszkópos sphincterotomiát végeztünk. A ductus choledochus distalis szakaszából Dormia-kosárral puha köveket távolítottunk el, ill. epesár ürült. A vizsgálat végén az epeutakból az ürülés kifejezetten lassú."

A cysticus csonk magasságában elhelyezkedő, rövid, de nagyfokú ductus choledochus szűkület, tekintve, hogy a fél évvel ezelőtti, cholecystectomia előtti ERCP-képeken ennek nyoma sem látszott, felvetette az iatrogén eredetet. Cholecystectomiát követően, az epeutak sérüléséből adódó, ill. összenövések következtében kialakuló epeúti szűkület nem ritkaság (34). Az epeutakban található kövek, melyek egy része valószínűleg már a műtét idején is jelen volt (az 1999-es, más intézményben készült ERCP-képeket utólag megnézve ezt nem lehetett kizárni), magyarázhatják az akkori laboratóriumi eltéréseket és részben a beteg jelenlegi panaszait is, de a körülírt szűkületet nem.

Az iatrogénia lehetősége mellett, a beteg bőrére rátekintve és alapbetegségét ismerve adódott egy másik lehetőség is: neurofibroma a ductus choledochus mentén. A pontos diagnózis műtét során tisztázódott, ill. az azt követő szövettani vizsgálat erősítette meg. Jobb oldali paracostalis behatolásból történt a hasüreg explorációja. A vékonybelek serosai felszínén több mogyorónyi-mandulányi képlet volt látható, ezekből szövettani mintavétel történt. A ductus cysticus csonk magasságában a ductus choledochus kipreparálását követően, annak falából lágyrésztapintatú tumoros képlet került eltávolításra a környező choledochusrészlettel és 2 nyirokcsomóval együtt. Az epeelfolyás biztosítására choledochoenterostoma készült Roux-kaccsal. Az operációt követően a beteg icterusa megszűnt, azóta is panaszmentes. Az eltávolított képletek szövettani feldolgozást követően neurofibromának ill. gastrointestinalis stromatumornak bizonyultak: „A ductus choledochus részlet falában és környezetében helyenként egymással összefolyó neurofibroma gócai láthatók, melyek a resectiós vonalban is megfigyelhetők. A nyirokcsomók szerkezete megtartott. A vékonybél serosai területén talált gócban orsósejtes daganatos elváltozás látszik váltakozó elrendeződést mutatva, közöttük helyenként hyalinizált, fibrosus kötegekkel. A daganatsejtek némi atípia jeleit is mutatják. Kis számban osztódó sejtek is feltűnnek. A cytoplasmában PAS pozitiv globulusok látszanak, melyek megfelelhetnek az ún. skeinoid testeknek. Immunhisztokémiai vizsgálatok fokális S-100 és aktin pozitivitást és CD34 pozitivitást is mutatnak. A kép egyértelműen sem a myogen sem a neurogen eredetet nem támasztja alá, így az ún. gastrointestinalis stromatumorok (GIST) közé sorolható. Mindkét elváltozás (neurofibroma, ill. stromatumor) a neurofibromatosis hasi manifesztációjaként fogható fel."

Megbeszélés

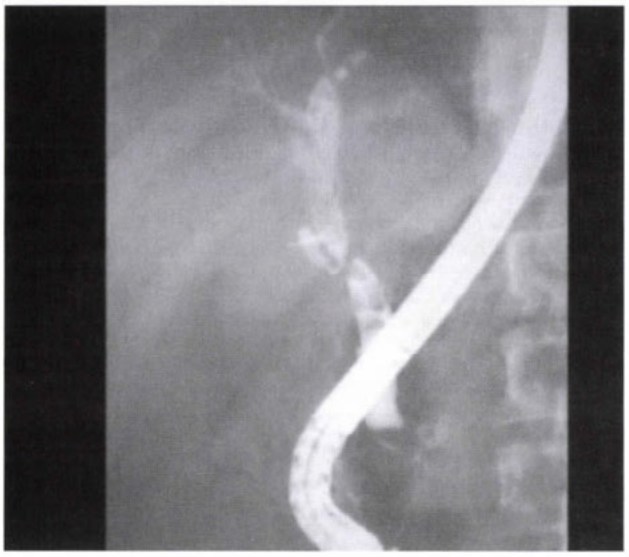
A Recklinghausen-kór gyakori genetikai rendellenesség, incidenciája 1:3000. Az esetek felében a betegség új mutáció következménye (23, 32). *Barker* 1987-ben azonosította a hibás gént, mely a 17. kromoszómán helyezkedik el (17q11.2). Néhány évvel később feltérképezték a gén DNS-szekvenciáit, és a feltételezett működésére is fény derült. A gén fő terméke egy neurofibromin nevű fehérje, egy GTP-áz aktivátor protein (GAP), ami a ras onkogén p21 fehérjetermékének aktivitását kontrollálja, ezáltal a sejtproliferációban, sejtdifferenciálódásban játszik fontos szerepet (9, 12).

A klinikai tünetek változatosak, főként az idegrendszeri elváltozások és a bőrjelenségek dominálnak. Mivel a gén penetranciája közel 100%-os, a jellegzetes fenotípus általában a kamaszkor végére kialakul (19). A diagnosztikus kritériumokat 1987-ben foglalták össze (2, 23) *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Az I. típusú neurofibromatosis diagnosztikus kritériumai

Az alábbiak közül legalább két feltétel teljesülése szükséges:
- 6 vagy több tejeskávé színű folt, mely gyermekeknél 5 mm-nél, felnőttben 15 mm-nél nagyobb
- 2 vagy több neurofibroma vagy 1 plexiform neurofibroma
- hónalji vagy inguinalis szeplősödés
- opticus glioma
- 2 vagy több iris hamartoma (Lish-csomók)
- különböző csontelváltozások (például sphenoidalis dysplasia vagy a csöves csontok kérgének elvékonyodása, pseudoarthrosissal vagy anélkül)
- egyenes ági neurofibromatosisos rokon

Mivel a neurofibromatosis génje tulajdonképpen egy tumorszupresszor gén, ennek hibája, kóros működése magyarázza a betegségben észlelt benignus és malignus tumorok nagy számát. Főként a neurogen, ill. neuroendocrin tumorok gyakoribbak, de más kiindulású daganatok is az átlagpopulációnál gyakrabban fordulnak elő (38), például leukaemia, melanoma (9), adenocarcinoma. Gastrointestinalis manifesztáció az esetek mintegy negyedében észlelhető (1, 2, 31). A szájüregtől a végbélnyílásig, a hasüregben, a mesenteriumon bárhol megjelenhetnek. Leggyakrabban a vékonybél (gyakorisági sorrendben: jejunum, ileum, duodenum) és a gyomor területére lokalizálódnak, legritkábban a nyelőcsőben és a végbélben találhatók (13, 17, 22, 23). Az elváltozások 33–40%-ban multiplexek (23). Elhelyezkedhetnek a serosán, a mesenteriumon, lehetnek submucosusak, subserosusak. Méretük igen változatos: az apró elváltozástól a tapintható hasi képletig, bélelzáródást okozó tumormasszáig nőhetnek. Elhelyezkedésüktől, méretüktől függ a klinikai kép. Az esetek legnagyobb részében tünetmentesek, mellék-



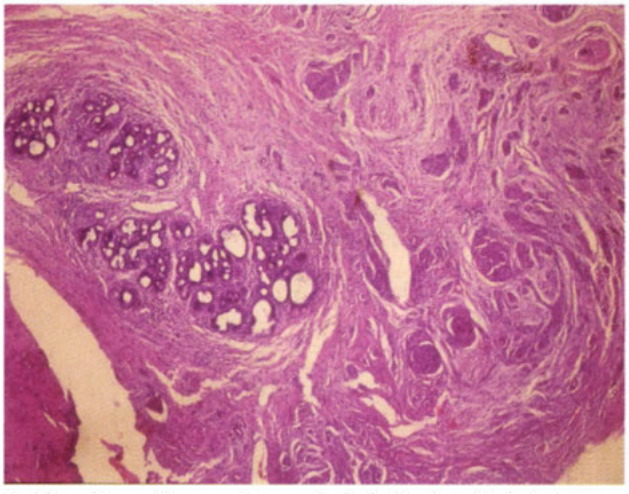
1. ábra: Endoszkópos retrográd cholangiographia során ábrázolódott a ductus choledochus nagyfokú szűkülete

leletként fordulnak elő. Ez a magyarázata, hogy a hasi manifesztáció viszonylagos gyakorisága ellenére igen kevés a közölt eset. Okozhatnak bizonytalan hasi fájdalmat, dyscomfortot, dyspepsiát, fogyást, hányingert, hányást, székrekedést, bélelzáródást, perforációt, occult vagy manifeszt gastrointestinalis vérzést, krónikus anaemiát, icterust. Az Auerbach-plexus károsítása révén leírtak neurofibromatosishoz társuló motilitászavart, achalasiát, pszeudoobstrukciót (9), ill. gastroparesist (2). Ez utóbbit leiomyosarcoma okozta paraneoplasticus jelenségnek tartották.

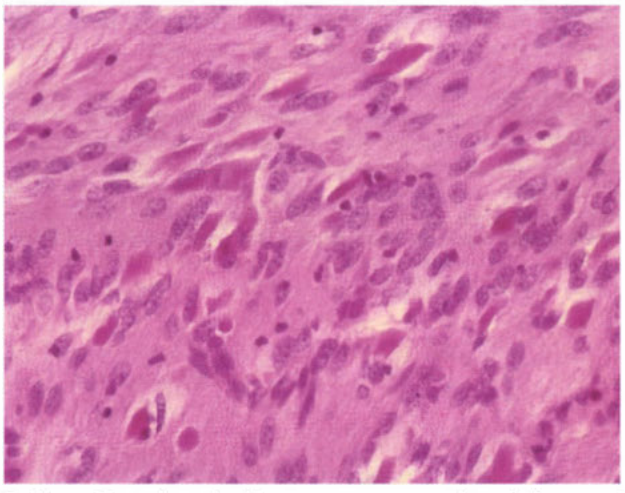
A neurofibromatosisban előforduló leggyakoribb hasi tumorok a következők: neurofibroma, carcinoid, leiomyoma, neurilemmoma (schwannoma), ganglioneuroma, ganglioticus paraganglioma, stromatumor (9, 13, 23, 25, 28–30). Malignizálódás 3–15%-ban fordul elő (23, 31). Legjellemzőbb, legtöbbször előforduló elváltozások a neurofibromák, melyek a myentericus (Auerbach-), ritkábban a subserosus (Meixner-) plexusokból indulnak ki, Schwann-sejtekből, perineuralis sejtekből, fibroblastokból, axonokból és kollagénrostokból épülnek fel. A mesenteriumon elhelyezkedve súlyos vérzések forrásai lehetnek, melyek okát legtöbbször csak angiográfia tisztázza (8, 21, 23, 32, 37).

Külön figyelmet érdemelnek az ún. periampullaris tumorok. Ez a régió különösen frekventált helye a Recklinghausen-kórhoz társult neoplasiáknak (3, 5, 12, 14, 16, 20, 22, 31). Ennek magyarázatául *Perrone* elmélete szolgálhat (15, 31), mely szerint létezik embrionálisan egy multipotenciális neuroectodermalis őssejt, mely alapját képezi az APUD-sejtvonalaknak és a neurogen szöveteknek egyaránt. Ez a sejt vándorol a bélbe, elsősorban a periampullaris régióba, ahol egy endodermalis-neuroectodermalis komplexet alakít ki, melyet különféle sejtvonalbeli sejtek, hámsejtek, ganglionsejtek és Schwann-sejtek alkotnak. A neurofibromatosis jellemzője egy tumorszuppresszor funkció elvesztése, ezáltal az idegi növekedési faktor (NGF) fokozott termelődése, ami transzformálja a komplex sejtjeit, kiindulópontját képezve a periampullaris tumoroknak (10, 15). E tumorok legnagyobb része (40–45%-a) carcinoid (11, 31), ami igen nagy arány, tekintve, hogy az átlagpopulációban csak 2–3%, és hogy az összes gastrointestinalis carcinoidnak csupán 0,2–0,3%-a lokalizálódik erre a régióra (14). Számos egyéb különbség is adódik a neurofibromatosishoz társult carcinoid és az attól független esetek között (33). Az előbbiben gyakoribb a fekete bőrszín (3, 20), általában csak somatostatint termelnek, gyakrabban hormoninaktivak, ill. nagyobb arányban mutathatók ki az ún. psammomatestek a sejtek cytoplasmájában (7, 22). 20%-ban phaeochromocytomával társulnak (35). Carcinoid nélkül a phaeochromocytoma előfordulása neurofibromatosisban 0,5–1% (9, 12, 22, 23, 26).

Második leggyakoribb periampullaris tumor a neurofibroma (16). Bármely szövettani csoportba legyen is sorolható, ezen lokalizációjú tumorok képezik a neurofibromatosisos betegek sárgaságának fő okát. Az epeutak proximalisabb részeit érintő, icterushoz vezető elváltozások jóval ritkábbak, csupán



2. ábra: Neurofibroma ductus choledochusban (műtéti preparátum, H-E 40 ×)



3. ábra: Gastrointestinalis stromatumor a vékonybél serosai felszínén (műtéti preparátum, H-E 400 ×)

néhány eset került eddig közlésre. Az első ductus choledochus neurofibromát 1970-ben *Lovász* írta le e lap hasábjain (18). 1988-ban a ductus choledochusban (6), 1995-ben a ductus hepaticus communisban (24), ill. a ductus choledochusban (4) a betegség szisztémás tünetei nélkül, izolált neurofibromát találtak. A hasüregi neurofibromák nem jelentik a Recklinghausen-kór diagnózisát, ez kb. csak 15%-ban igazolódik (36). Bár a serdülőkor végére a betegség jellemző tünetei általában kialakulnak, felvetődik, hogy a felnőttkorban észlelt solitaer képletek az alapbetegség szegmentális manifesztációi lennének, mozaicizmust feltételezve (19). Igazoltan neurofibromatosisban szenvedő betegben epeúti elzáródást okozó ductus hepaticus communis neurofibroma esetét 2001-ben közölték (34). Saját esetünk egy újabb példa erre a ritka lokalizációra, gastrointestinalis stromatumorral társulva.

Esetünk különlegességét extrém ritka előfordulása adja, és felhívja a figyelmet a neurofibromatosishoz társuló hasi kórképekre. E betegek hasi panaszai hátterében a fent részletezett elváltozások állhatnak, és esetleg régóta fennálló problémák hátterére derülhet fény, ha differenciáldiagnosztikai gondolkodásunkat kibővítjük.

IRODALOM: 1. *Artaza, T., Garcia, J. F., Gonzalez, C. és mtsai:* Simultaneous involvement of jejunum and the colon by type-1 neurofibromatosis. Scand. J. Gastroenterol., 1999, *34,* 331-334. – 2. *Bernardis, V., Sorrentino, D., Snidero, D. és mtsai:* Intestinal leiomyosarcoma and gastroparesis associated with von Recklinghausen's disease. Digestion, 1999, *60,* 82-85. – 3. *Burke, A. P., Sobin, L. H., Shekita, K. M. és mtsai:* Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis. A predilection for black patients. Cancer, 1990, *65,* 1591-1594. – 4. *Carbia, S., Pagola, J., Flaster, N. és mtsai:* Isolated neurofibroma of the common bile duct. Medicina, 1995, *55,* 689-692. – 5. *Cohen, C., Heymann, M. F., Michenet, P. és mtsai:* Duodenal somatostatinomas associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. Ann. Pathol., 2000, 20, 609-611. – 6. *Claudon, M., Floquet, J., Boissel, P. és mtsai:* Obstructive jaundice and portal hypertension caused by isolated neurofibroma of the common bile duct. Gastroenterol. Clin. Biol., 1988, *12,* 765-767. – 7. *Dayal, Y., Tallberg, K. A., Nunnemacher, G.:* Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. Ann. J. Surg. Pathol., 1986, 10, 348-357. – 8. *Folwaczny, C., Win, J., Fabritius, J. és mtsa:* Recurrent hemorrhage from the small intestine in a patient with type-1 neurofibromatosis. Z. Gastroenterol., 1995, *33,* 669-672. – 9. *Fuller, C. E., Williams, G. T.:* Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis. Histopathology, 1991, *19,* 1-11. – 10. *Fernandez, M. T., Puig, L., Capella, G. és mtsai:* Von Recklinghausen neurofibromatosis with carcinoid tumor and submucosus leiomyomas of the duodenum. Neurofibromatosis, 1998, 1, 294-298. – 11. *Grouls, V., Vaih, S., Bindewald, H.:* Involvement of the large intestine in neurofibromatosis type 1. Pathologe, 1996, 17, 133-138. – 12. *Hardt, P. D., Doppl, W. E., Klör, H. U. és mtsa:* A rare combination of pheocromocytoma and somatostatin-rich neuroendocrin tumor of Vater papilla in a patient with von Recklinghausen neurofibromatosis. Z. Gastroenterol., 1998, *36,* 233-238. – 13. *Hochberg, F. H., Batista Dasilva, A., Galdabini, J. és mtsa:* Gastrointestinal involvement in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Neurology, 1974, *24,* 1144-1151. – 14. *Hough, D. R., Chan, M. A., Davidson, M. H.:* Von Recklinghausen's disease associated with gastrointestinal carcinoid tumors. Cancer, 1983, *51,* 2206-2208. – 15. *Kainuma, O., Ito, Y., Taniguchi, T. és mtsai:* Ampullary somatostatinoma in a patient with von Recklinghausen's disease. J. Gastroenterol., 1996, *31,* 460-464. – 16. *Klein, A., Cleens, J., Cameron, J.:* Periampullary neoplasms in von Reklingausen's disease. Surgery, 1989, *106,* 815-819. – 17. *Kim, H. R., Kim, Y. J.:* Neurofibromatosis of the colon and rectum combined with other manifestations of von Recklinghausen's disease: report of a case. Dis Colon Rectum, 1988, *41,* 1187-1192. – 18. *Lovász L.:* Sárgaságot okozó choledocus-neurofibroma. Orv. Hetil., 1970, *111,* 513-514. – 19. *Magro, G., Piena, M., Venti, C. és mtsai:* Solitary neurofibroma of the mesentery: report of a case and review the literature. Patol. Res. Pract., 2000, *196,* 713-718. – 20. *Makhlouf, H. R., Burke, A. P., Sobin, L. H.:* Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. A comparison with duodenal carcinoid tumors. Cancer, 1999, *85,* 1241-1249. – 21. *Matsuki, K., Kakitsubata, Y., Wabanabe, K. és mtsai:* Mesenteric plexiform neurofibroma associated wit Recklinghausen's disease. Pediatr. Radiol., 1997, *27,* 255-256. – 22. Case records of the Massachusetts General Hospital. New England J. Med., 1989, *320,* 996-1004. – 23. *Melin, M. M., Grotz, R. L., Nivatvougs, S.:* Gastrointestinal haemorrhage complicating systemic neurofibromatosis. Ann. J. Gastroenterol., 1994, *89,* 1888-1890. – 24. *Mitchell, D. I., Char, G., McDonald, A. és mtsai:* Plexiform neurofibroma: a rare cause of obstrustive jaundice. West Indian Med. J., 1995, *44,* 146-147. – 25. *Meyer, G. W., Griffits, W. J., Welsh, J. és mtsai:* Hepatobiliary involvement in von Recklinghausen's disease. Ann. Intern. Med., 1982, *97,* 722-723. – 26. *Mendes Ribero, H. K., Woodham, C.:* CT demonstration of a unusual cause of biliary obstruction in a patient with neurofibromatosis. Clin. Radiol., 2000, 796-798. – 27. *Miyoshi, L. M., Tamiya, S., Iida, M. és mtsai:* Primary jejunal malignant mixed tumor in a patient with von Recklinghausen neurofibromatosis. An. J. Gastroenterol., 1996, *91,* 795-797. – 28. *Sato, M., Ishida, H., Konno, K. és mtsai:* Abdominal involvement in neurofibromatosis 1: sonographic findings. Abdominal Imaging., 2000, *25,* 517-522. – 29. *Shekitka, K. M., Sobin, L. H.:* Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract. Relation to von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes. Am. J. Surg. Pathol., 1994, *18,* 250-257. – 30. *Shim, C. S., Moon, Jh., Cho, Y. D. és mtsai:* Neuroendocrin carcinoma of the ampulla of Vater. Gastrointestinal Endoscopy, 2000, *51,* 593-594. – 31. *Simon L., Kiss J., Kovács H.:* Neurofibromatosis (von Recklinghausen betegség) és carcinoid tumor a Vater papillában. Orv. Hetil., 1995, 136, 2287-2291. – 32. *Tischler, J. M., Han, S. Y., Coecher, H. és mtsa:* Neurogenic tumors of the duodenum in patients with neurofibromatosis. Radiology, 1983, *149,* 51-53. – 33. *Tanaka, S., Yamasaki, S., Matsushita, H. és mtsai:* Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases. Pathol. Int., 2000, 50, 146-152. – 34. *Taylor, M. A., Coughrey, M. B., Toner, P. G. és mtsai:* An unusual cause of biliary stricture in a patient with neurofibromatosis type-1. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, *13,* 199-201. – 35. *Tan, C., Hall, R. I., Semeraro, D. és mtsai:* Ampullary somatostatinoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis presenting as obstructive jaundice. Eur. J. Surg. Oncol., 1996, *22,* 298-301. – 36. *Yano, K., Okamura, T., Yoshida, Y. és mtsai:* Mesenteric neurofibroma with Recklinghausen' s disease: a case report. Hepato-Gastroenterology, 1998, *45,* 456-457. – 37. *Yuste, J. R., Beloqui, O., de la Penia, A.:* Upper digestive haemorrhage in a patient with von Recklinghausen neurofibromatosis. Rev. Med. Univ. Navarra, 1995, 40, 68-71. – 38. *Zoller, M. E., Rembeck, B., Oden, A. és mtsai:* Malignant and benign tumors in patient with neurofibromatosis type-1 in a defined Swedish population. Cancer, 1997, *79,* 2125-2131.

(Bajor Judit dr., *Pécs*, Rákóczi u. 2. 7623)

„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihessük az életbe."

Kossuth Lajos

Belgyógyászat

Turner-szindróma, autoimmun thyreoiditis és parciális „empty sella turcica". Laube, H., Erkal, Z. M., Bilgin, Y. (Med. Klinik III. und Poliklinik, Universität Gießen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 500-521.

A Turner-szindróma (45X0) prevalenciája újszülött leánygyermekek körében 1:2500, a Hashimoto autoimmun thyreoiditis gyakorisága viszont 69/100 000. A két betegség együttes előfordulását már 1963-ban közölték, viszont üres sellát Turner-szindrómában 1984-ben említettek először. Turner- (T-) szindrómában 1984-ben említettek először. Turner- (T-) szindrómába előforduló gyakori pajzsmirigy elleni autoimmunitás patogenezise homályos. Elképzelhető, hogy autoimmun folyamatokra hajlamos anyákban előfordulnak T-szindrómára jellemző kromoszómaeltérések, vagy egy eddig ismeretlen genetikai faktor elősegíti kromoszómaelváltozások keletkezését autoimmun folyamatokban. Az „empty sella" szindrómában felvetődik hypophysis(micro)adenomák lehetősége, mint kiváltó ok T-szindrómában.

A 61 éves nőbeteget kezdődő hypothyreoid coma tüneteivel vették fel és hydrocortisonnal + levothyroxinnal kezelték. A beteg elmondta, hogy primer amenorrhoeáról tud, fizikai teljesítménye fokozatosan csökken, emellett obstipál, haja hullik, testsúlya csökkent, a hideget rosszul tűri.

Felvételkor a beteg praecomatosus állapotban volt, térben és időben tájékozatlan. Feltűnő a micrognathia, „halszáj", pastosus-puffadt ráncos bőr. Az emlők atrófiásak, a genitális szőrzet hiányzik, a nemi szervek hypoplasiásak.

Fontosabb laboratóriumi leletei: szabad T_3 iniciálisan < 0,1 µg/ml, szabad T_4 0,1 mg/dl. TSH: 7,63 E/l; TPO: 1837 IE; thyreoglobulin-ellenes antitestek (AK) 113 IE. Kardiolipidellenes antitestek poz. A többi lelet neg. Bazális hypophysishormonok: STH 1,1 ng/ml; IGF-I < 8,0 ng/ml; prolaktin < 0,3 ng/ml, FSH < 0,3 mU/ml; LH < 0,07 mU/ml, ACTH 27,9 pg/ml és cortisol 11,6 mg/dl. Nem tudták stimulálni a prolaktin-, TSH-, FSH- és LH-termelést.

A kromoszómaanalízis T-szindróma mozaicismust derítette ki. A sejttenyészetben két különböző sejtvonalat találtak; az egyik normális női kromoszómakészlettel 46XX, a másik T-szindrómára jellemző 45X0. PM-szonográfiával a normális nagyságú szervben több izoechogén és echoszegény csomót találtak. Koponya MRI: parciális „empty sella turcica". A beteg először 60 µg/24 h L-thyroxint kapott iv., majd naponta 30 + 20 + 10 mg hydrocortisont, aminek hatására állapota fokozatosan javult és három héttel később napi 100 µg L-thyroxin, valamint 10+5 mg/d hydrocortison adásával euthyreotikus állapotban otthonába volt bocsátható.

A T-szindróma/autoimmun thyreoiditist már kisgyermekkorban és fiatalokban felismerik. „Empty sella" szindróma viszont ilyen kombinációval extrém ritka és idősebb korban keletkezik. Amennyiben T-szindrómát állapítanak meg primer amenorrhoeában, ill. infertilitásban, autoimmun tüneteket ajánlatos keresni. Immunthyreoiditisben gyakran keletkeznek immunjelenségek jellegzetes klinikai tünetekkel vagy azok nélkül. Ilyenkor a patogenezisben konzekvensen kell keresni hypothyreosist.

Bán András dr.

Bioetika

Modern pszichiátriai etika. Welsh, S., Deahl, M. P. (St. Bartholomeo's Hospital. London, EC1A 7BE, Anglia [Prof. Dr. M. Deahl]): Lancet, 2002, *359*, 253-255.

Welsh és *Deahl* rövid közleményükben az Angliában kialakult helyzettel kapcsolatban olyan etikai kérdéseket vetnek fel, amelyek bármely országban dolgozó pszichiáter számára kulcsfontosságúak lehetnek a mindennapi gyakorlat szempontjából. A probléma lényege, hogy egyesek szerint a mentális zavarokba szenvedő páciensekkel való bánásmód alapjait lefektető Mental Health Actnek (1983) a társadalom elvárásainak megfelelően alapvető átdolgozáson kell átesnie, a pszichiátriai zavarokban szenvedőkkel szemben szigorúbb, erőteljesebben korlátozó fellépést sürgetve.

A pszichiátria története sajnos dúskál az etikai és morális szempontból legsötétebbnek minősíthető eseményekben. *Phillipe Pinel* (1745–1826) hiába szabadította meg láncaiktól az elmebetegeket, az eugenetika, a szisztematikus sterilizáció és az abszolutisztikus rezsimekben működő „politikai" pszichiátria megannyi tette árnyékként vetül ma is a szakma mindennapjaira. A társadalom reakciója a XX-XXI. században alapjaiban még mindig megkülönböztető és megbélyegző, mind a páciensek, mind az őket kezelő pszichiáterek irányában. Bár gyakorlatilag az összes modern kezelési protokoll – a megfelelő gyógyszeres és pszichoterápiás kezelés mellett – kiemeli a társadalmi reintegráció jelentőségét, a média nyomása és az évszázados reflexek nem múlnak: a pszichiátriai betegektől való sokszor babonákon és tudatlanságon alapuló félelem csillapíthatatlannak tűnik. A követelés egyre erőteljesebb, miszerint a pszichiáterek kulcsfeladata a „veszélyes" elemek eltávolítása a társadalomból. Ez természetesen az egyszer már sikeresen felszámolt hatalmas, zsúfolt, embertelen körülmények között működő „tébolydák" képét vetíti elénk.

A jelenség két problémát vet fel, egy etikai és egy gazdaságit. A pszichiátriai kényszergyógykezelés ugyanis a medicinában egyedülálló módon a páciens akaratával ellenkező beavatkozást jelent, vagyis a személyes szabadság korlátozásán alapszik. Ennek etikai felülvizsgálata rendkívül kényes és nehéz kérdés. Természetesnek tűnik, hogy amennyiben a pszichiátriai kezeltek egy részét valóban ki kell emelni a társadalomból és kontrolláltabb körülmények között kell gyógykezelni, akkor még mindig alapvető joguk marad a legjobb kezeléshez való hozzájárulás az emberhez méltó életkörülményekkel egyetemben. Ez viszont igen magas költséget jelent, amelyet úgy tűnik, senki sem érez igazából magáénak, így a finanszírozási források is hiányoznak. Megdöbbentő módon egyesek a korlátozó intézkedéseket a klasszikus „elmebeteg" kategórián kívül a személyiségzavarokra is ki kívánják ter-

jeszteni. Míg az első esetben sokszor egyértelmű, hogy a páciensek önrendelkezését és döntési képességét a súlyosan megbomlott realitásérzékelési funkciók lehetetlenné teszik, az utóbbi esetek többségében a helyzet megítélése közel sem egyértelmű. Általánosságban a veszélyeztető helyzetek előre jelzése igen nagy bizonytalanságba ütközik, különösen, ha a szociális kontextus és a beégett kóros reagálási módok, személyiségjegyek konstellációja kiszámíthatatlanul változik. Nem kielégítő megoldás a pszichiátriai betegségkategóriák kitágítása vagy a rigid, egyedi variációkat figyelembe nem vevő törvényi szabályozás sem. Mindezek végeredményben az emberi szabadság, önrendelkezés és méltóság csorbításához vezetnek.

Mit ajánlanak a szerzők megoldásként? Hangsúlyozzák a gyakorló pszichiáterek felelősségét mindennapi döntéseik etikai felülvizsgálatánál. Fontosnak találják a felvilágosító tevékenység támogatását, amellyel a társadalomban és a médiában uralkodó félelem irracionalitása végeredményben orvosolható lehetne. A pszichiátereknek tehát nemcsak pácienseiknek, de a társadalomnak is morális kötelességgel tartoznak. Aktív részvételük a közvélemény alakításában elengedhetetlennek tűnik, ha el akarjuk kerülni a mentális zavarban szenvedők kitaszításának és megbélyegzésének további elterjedését.

[Ref.: A pszichiáterek és páciensek megítélése a társadalomban jellegzetes módon egy nehezen kezelhető paradoxon köré szerveződik. A közlemény a paradoxon egyik aspektusát emeli ki: a szociális környezetben történő kezelésben történt csalódottság, a társadalmi tolerancia látványos csökkenése a világon sok helyen a pszichiátriai betegektől való félelem fokozódásában, a stigmatizáció kihangsúlyozódásában mutatkozik meg. Angliában ezért például a szigorúbb kontrollt látják szükségesnek. A másik oldal viszont – amely a mai napig intenzíven táplálkozik az antipszichiátria hagyatékából – azt várja el a szakemberektől, hogy az emberi jogokat és szabadságot a végsőkig, minden áron tartsák tiszteletben. Mi történik, ha a szakma bármelyik irányba végletesen eltolódik? Kétségtelen, hogy a „veszélyes elmebetegek" automatikus elzárása, sőt a „veszélyes elmebeteg" kategória kibővítése nagyon súlyos következményekkel járna, valóban visszafelé forgatva az idő kerekét. Hasonlóan kedvezőtlen viszont a kontroll teljes hiánya. A krónikus, súlyos mentális zavarban szenvedőknek az intenzív közösségi programok sokszor befogadhatatlanok, számukra szorosabb irányításra, segítségre van szükség. A hangsúly itt a segítségen van, hiszen e páciensek csak elenyészően ritka (de látványos, illetve a média által látványossá tett) esetekben követnek el mások sérelmére direkt erőszakos cselekményeket. Sokkal gyakoribb viszont, hogy saját magukra jelentenek veszélyt: a kezelésből való kiesésük lassabb vagy gyorsabb önpusztításhoz vezet, vagy éppenséggel hosszabb távon a bűnözés felé sodorja őket, mintegy elkövetőként válnak áldozatokká. Mentálisan betegek életének elvesztése vagy a megfelelő segítség elmaradása miatti börtönkarrier pedig minden etikai kétség nélkül civilizált társadalomban megengedhetetlen. Erről az aspektusról a cikk teljességgel megfeledkezik.

A pszichiátriai betegek társadalmi szintű ellátása ma világszerte megoldatlan kérdés, hiszen a Magyarországon még be sem vezetett komplex közösségi programok jelen formájukban nem tudták beváltani a hozzájuk fűzött reményeket: a páciensek egy részének ennél jobban strukturált és ellenőrzött programokra van szükségük. Ezek azonban nem kell, hogy szükségszerűen az emberi méltóság csorbulását okozzák. Valószínű azonban, hogy a szorosabban kontrollált, de humanisztikus programokhoz gyökeres szemléletváltozásra van szükség. Alapvető emberi értékek visszaállítása szükséges, ahol a pácienst nem pusztán potenciális termelőerőként és fogyasztóként, vagy helyreállítandó társadalmi részecskeként szemléljük. A pszichiátriának a biomedikális, pszichológiai és szociológiai vonalain túl vissza kell találnia kulturális, filozófiai és vallási gyökereihez. És nem címszavak, hanem jól integrált, automatikusan is működő attitűdök formájában.]

Kéri Szabolcs dr.

Diabetológia

A folyamatos subcutan infúziós formában bevitt inzulin alkalmas a humán inzulin okozta allergia leküzdésére. Näf, S. és mtsai (Esmatjes E. = Enocrinol. and Diabetes Unit, Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, Spanyolország): Diabetes Care, 2002, *25*, 634-635.

A különböző inzulinkészítmények – így a humán inzulin is – allergiás jelenségeket okozhatnak. Ezek elhárítására antihisztaminok, glucocorticoidok, továbbá újabban a lispro inzulin használatosak, és ismeretesek a különböző deszenzitizációs módszerek is.

A szerzők betege egy 43 éves normális súlyú férfi volt, akinek 1-es típusú diabetesét 1998-ban fedezték fel. Semmiféle allergiás történés nem szerepelt kórelőzményében. Azonnal kétfajta humán inzulinnal kezdték gyógykezelését, de röviddel a kezelés megkezdése után az injekciók beadása helyén lokális reakciókat vettek észre 15–20 perccel az inzulin beadása után, amelyek 1–2 órán át tartottak. Ezek a reakciók (viszketés, erythema) először hetente 4–5 alkalommal jelentkeztek és nem került sor különösebb kiegészítő terápiára. Később azonban generalizált urticaria is kialakult, s ezért antihisztamin terápiát kezdtek, majd lispro inzulinnal próbálkoztak. Az allergiás jelenségek ritkultak ugyan, de nem múltak el teljesen, ezért került a beteg intézeti felvételre.

Eosinophilia és a specifikus humán inzulin elleni IgE-antitest emelkedettebb titere mellett a bőrpróbák eredménye támasztotta alá az allergiás eredetet. Ugyanis humán inzulin és lispro inzulin hatására jelentős bőrreakció jelentkezett, míg az inzulinkészítmények egyéb összetevőire ilyen reakciókat nem találtak. Ezért rendszeres per os antihisztamin terápiát kezdtek, erre azonban csak átmeneti javulás következett, sőt a szisztémás reakciók is megjelentek. Figyelembe véve, hogy korábban a lispro inzulinnal – ha nem is véglegesen – késleltetni tudták az allergiás reakciók felléptét, a szerzők *állandó subcutan infúziót állítottak be lispro inzulinnal*, melynek adagját napszakoktól függően módosították (0,3–0,8 E/óra) és a főétkezések előtt bolusként 6 E-nyi lispro inzulint adtak külön is. Erre a kezelésre az allergiás tünetek nem jelentkeztek többé és optimális anyagcsere-állapotot lehetett elérni. 3 hónnappal a kezelés megkezdése után a bőrpróbák ugyan még pozitívak voltak, de a beteg klinikailag tünet- és panaszmentessé vált.

Iványi János dr.

Somatostatin terápia az addigi kezelésre rezisztens diabeteses ketoacidosisban. Bosnak, M. és mtsai (Dept. of Pediat., Dicle Univ. School of Med., Diyarbakir, Törökország): Diabetes Care, 2002, *25*, 629-630.

Az ellenreguláló hormonok gátló hormonját, a somatostatint fel lehet használni a diabeteses ketoacidosis kezelésében akkor, amikor a szokásos terápia hatására a beteg állapota nem javul megfelelő mértékben. A török szerzők egy 1999-es irodalmi adatra hivatkozva próbálták ki a somatostatint, 2 saját ketoacidosisos betegük gyógykezelésére [*Yun Y. S. és mtsai:* Effects of long-acting somatostatin analogue (Sandostatin) on manifest dia-

betic ketoacidosis. – J. Diabetes Complications, 1999, *13*, 288-292.].

A 8 éves leánynál 1 hete tartó polyuria és polydipsia kapcsán derült ki a diabetes, melyet nem előzött meg semmiféle betegség. Családi kórelőzménye is negatív ebben az irányban. A leányka mély comában, eszméletvesztéssel került felvételre és a felvételi vércukorszint 1300 mg/dl volt (72,2 mmol/l). A 11 éves fiúnak ugyancsak nem volt semmiféle diabeteses előzménye. 10 napja volt polydipsiája és polyuriája, ő is súlyos ketoacidosissal, eszméletvesztéssel került a szerzők osztályára. A beszállításkor észlelt vércukorszint az előző beteghez hasonlóan 1300 mg/dl (72,2 mmol/l) volt.

Mindkét betegnél induláskor 100%-os oxigéninhaláció mellett a jelenleg elfogadott ketoacidosis elleni terápiát kezdték (0,9%-os sóoldat – a kiszámított fenntartó adag 60, illetve 50 ml/kg/24 óra –, 40 mmol/l kálium-klorid a sóinfúzió minden literében, az inzulin intravénás infúzió formájában 0,1 E/kg/óra adagban, majd szükség szerint emelve). Az első beteg húszórás ilyen kezelés után sem mutatott lényeges javulást, vércukorszintje még mindig 800 mg/dl (44,4 mmol/l) volt, és továbbra is eszméletlen állapotot regisztráltak. A második betegnél 15 órás kezelés során sem változott lényegesen a ketoacidosis, bár a pH-érték már mindkettőjüknél elérte a 7,31-et. A fiú vércukra ekkor 500 mg/dl (27,7 mmol/l) volt. Ekkor átgondolva a kezelés addigi elveit és megvalósítását és mindkét beteg fizikai állapotát, úgy döntöttek, hogy *somatostatin analóg* kezelést vezetnek be. Ez meg is történt *tartós infúziós formájában 3,5 μg/kg/óra adagban*. Az első beteg vércukorszintje 4 óra múlva 400 mg/dl (22,2 mmol/l) alá esett és eszméletét visszanyerte. A második beteg hasonlóképpen reagált, de már 3 óra múlva 300 mg/dl (16,6 mmol/l) alá csökkent a vércukra és visszanyerte öntudatát. Amikor mindkét beteg vércukorszintje 270 mg/dl (15,0 mmol/l) alá csökkent, a kezelést 0,45%-os sóoldat és 5%-os glucose adásával folytatták, s amint a betegek szájon keresztül táplálhatókká váltak, az időközben < 0,05 E/kg/óra adagú inzulin infúziós formáját elhagyták és a terápiát subcutan inzulinnal folytatták tovább. Mindkét gyermek teljesen rendbejött, és további kezelésüket ambulanter folytatták.

Az eredmények meggyőzőek voltak a somatostatin hatásosságát illetően, s a szerzők a hagyományos diabeteses ketoacidosis elleni terápia rezisztenciája esetén (ha az okot nem tudják megállapítani) indokoltnak tartják nagyobb beteganyagon is kipróbálni a somatostatin terápia hatásosságát.

Iványi János dr.

Újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabetesesek Belgiumban. Wens, J. és mtsai (Univ. of. Antwerp, Center for General Practice and Family Medicine, Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk, Belgium): Diabetes Care, 2002, *25*, 637-638.

A szerzők önként jelentkező háziorvosok segítségével átnézték azon új 2-es típusú diabeteses betegek dokumentációját, akiket a háziorvosok 1997–1998-ban fedeztek fel. A 651 új betegből 608-nak tudták pontosan feldolgozni az adatait, mégpedig 2 csoportra osztva a betegeket. Ezek közül 48 (7,9%) tartozott az ún. *korai kezdetű* (45 évesnél fiatalabb korban) és 560 (92,1%) az ún. *szokásos kezdetű* (45 évesnél idősebb korban) csoportba. Az idősebb korú betegek testtömegindexe kevesebb volt, mint a 41–45 éveseké (28,6 kg/m^2 33,3 kg/m^2). Mindkét csoportban a hypertonia előfordulása a diagnózis idején kisebb mértékű volt, mint az USA-ban.

Tovább vizsgálva a betegek adatait, azt találták, hogy a korai kezdetű csoportban a nők aránya lényegesen magasabb volt, mint a szokásos kezdetűek között (56,3% vs. 42,1%). A HbA_{1c}-érték is magasabb volt a korai kezdetűek között, de ez nem volt szignifikáns, hasonlóan az összkoleszterin- és a triglicerid szint sem (az idősebb korosztályba tartozó friss diabetesesek értékeivel összehasonlítva). Annak ellenére, hogy a fiatalabb korosztályban az elhízás gyakoribb volt a belga betegek között is, a szerzők nem láttak különbséget a metformin felírási gyakoriságát tekintve, holott ezt szokták első szerként adni az elhízott diabeteses betegeknek. A számos adat közül kiemelhető még az, hogy a fiatalabb 2-es típusú diabetesesek gyakrabban megfordultak diabetológus orvosoknál ellenőrzés céljából, mint az idősebb korosztály betegei.

Áttekintve az adatokat, a szerzők azt emelik ki, hogy az általuk vizsgált belga diabeteses betegek kockázati tényezői alacsonyabbak, mint azt a hasonló amerikai diabeteses betegeken tapasztalták, s ez a különbség talán a belga betegek egészségesebb életvitelével és a diabetes korábbi diagnózisának felállításával magyarázható.

[Ref.: A közleményből nem derül ki, hogy a 2 év alatt észlelt 651 új diabeteses beteg milyen létszámú populációból került ki. Saját, évtizedek óta tartó megyei felméréseink azt bizonyítják, hogy a kb. 400 000 lakosú Békés megyében évente 800–1000 új diabeteses beteggel lehet számolni. Az egyéb epidemiológiai és klinikai adatokban nem észlelhetők jelentősebb különbségek.]

Iványi János dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányzás és a dohányfüggőség kezelése. Rigotti, N. A. (Tobacco Research and Treatment Center, Massachusets General Hospital, 50 Stanford St. 9th Fl., Boston MA 02114 USA.; nrigotti@partners.org): Engl. J. Med. 2002, *346*, 506.

A szerző jól ismert probléma esetleírásával indít: „Egy 66 éves nő, stabil anginával, a kórelőzményben depresszióval, napi 25 cigarettát szív. Szeretne leszokni a dohányzástól, de tart a súlynövekedéstől. Többször, sikertelenül próbált önerejéből leszokni. Mit tanácsoljon neki kezelőorvosa?"

A dohányosok kb. 70%-a évente egyszer orvosnál jár – az orvosoknak tehát lenne alkalmuk a dohányzási szokások befolyásolására. Ez azonban nem egyszerű feladat: ismerni kell a hatékony terápiás eljárásokat és tudatában kell lenni a dohányzás komplex élettani és lelki meghatározottságának, valamint annak is, hogy bármely viselkedés megváltoztatása hosszadalmas folyamat. A dohányzást krónikus betegségként kell tekinteni és kezelni, ehhez az eredeti közlemény eligazító folyamatábrát is ad.

A cikk felsorolja és értékeli az ismert leszokássegítő módszereket. A (viszonylag) legeredményesebbnek bizonyuló módszer a helyettesítő terápia és a tanácsadás (személyesen vagy akár telefonon) együttes alkalmazása. A nikotinpótló eljárások (tapasz, rágógumi, inhaláció, orrspray) és a bupropion nagyjából egyenlően hatásosak és egymással kombinálhatók. A pótló szerek közös hiányossága, hogy a nikotint lassabban adják le a szervezetbe, mint a beszívott füst. Az eljárás kiválasztásakor figyelembe kell venni a beteg igényeit és tapasztalatait.

A helyzetet nehezíti, ha az érintett már próbált sikertelenül leszokni, ha egyidejűleg más orvosi vagy pszichiátriai problémája is fennáll (például más anyagok egyidejű abususa, elmebetegség), ill. ha környezete nem támogatja. Az elhízástól való félelem és a dohányos nem kellő elszántsága is probléma. Gyakori, hogy a sikertelen próbálkozók korábban nem kaptak

adekvát orvosi segítséget. Depressziós kórelőzmény esetén a kezelés előtt és alatt figyelni kell a depresszió tüneteit. A szerző kiemeli, hogy a leszokást segítő módszereket csak az egyébként egészséges és leszokni kívánó felnőttek számára dolgozták ki. Serdülő dohányosok, a leszokásban nem érdekeltek, a többször sikertelenül próbálkozók kezelése nem megoldott. A leszokni nem kívánók hozzáállása empatikus tanácsadással megváltoztatható, a módszer hatásosságának gyakorlati igazolása azonban még várat magára.

A közlemény a web-hely megadásával felsorolt két, az orvosokat a dohányosok leszoktatásába támogató irányelvet. Mindkettőben az áll, hogy az orvosok és egészségügyi intézmények aktívan derítsék fel és kövessék a hozzájuk fordulók dohányzási szokásait, a dohányosokat motiválják a leszokásra és nyújtsanak ahhoz segítséget.

A szerző hangsúlyozza, hogy a dohányzásról való leszokás segítése olyan költséghatékony eljárás, melyet az orvosok nem alkalmaznak, az egészségbiztosítók pedig nem finanszíroznak eléggé – pedig fontos helye volna a mindennapi ellátásban.

Papp András dr.

A globális dohányegyezménytárgyalások jövője. Waxman, HA. (US House of Representatives, Washington, DC 20515, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 936-939.

Napjainkra világossá vált, hogy a dohányüzlet globális vállalkozás. A dohányáruk kereskedelme, a csempészet és a reklám nem respektálja az országhatárokat. A következmény: 2020-ra a dohány több ember halálát fogja okozni, mint bármelyik betegség. Ennek a felismerésnek a hatására döntött úgy 1995-ben az EVSZ közgyűlése, hogy a dohányepidémia elleni tevékenységet is globálisan kell szervezni és nemzetközi szerződést kell létrehozni a dohányüzlet szabályozása céljából. Szerződésben kell foglalni a nemzetközi dohányszabályozás standardjait, segíteni kell a kormányoknak a hatásos belföldi szabályozás kialakításában és a dohányipar politikai befolyásának ellensúlyozásában.

A „Dohányszabályozás Keretegyezménye" – az angol elnevezés kezdőbetűivel FCTC – kidolgozása 1999-ben indult meg és 2003-ra tervezik tető alá hozni. Az USA küldöttsége kezdetben határozott álláspontot képviselt az egyezmény kérdésében. Az új kormányzat által 2001 májusában kinevezett delegáció azonban számos kérdésben módosította álláspontját, követve a Philip Morris igényeit.

A dohányáruk adójának, a dohányreklámoknak, a cigaretta csomagolásán feltüntetett félrevezető információnak és az egészségi ártalomra utaló figyelmeztetésnek, a passzív dohányzás kiküszöbölésére irányuló intézkedéseknek, a nemzetközi dohánykereskedelemnek a kérdésében az USA delegációja a dohányipar álláspontját fogadta el, és szembekerült a nemzetközi konszenzussal. Ismertek azok az adatok, hogy az USA dohányipara milyen összegekkel támogatta a jelenlegi elnökválasztási kampányát (mellesleg az ellenfélét is). A cikk szerzője maga is képviselő, kapcsolatot lát a dohányipar adományai és az USA delegációjának álláspontja között.

Vadász Imre dr.

Endokrinológia

Testsúlycsökkenés, arteriás hypotonia és súlyos hypoglykaemiák egy 29 éves 1-es típusú diabeteses nőbetegen. Arndt, S. és mtsai (Klin. für Innere Med., Abt. für Gastroenterol. und Stoffwechselerkrankungen, Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81, D 18059 Rostock, Németország): Internist, 2001, *43*, 410-413.

Érdekes kazuisztikát közölnek a szerzők egy olyan 29 éves nőbetegről, akinek 20 év óta meglévő 1-es típusú diabetesét jól karban tudták tartani naponta 30 E körüli inzulinadaggal. A betegnek a felvétele előtti 6 hétben megmagyarázhatatlan testsúlycsökkenése kezdődött, és többször voltak éjszaka, illetve testi megerőltetésre jelentkező hypoglykaemiái, melyek utóbb már eszméletvesztéssel is jártak. A panaszok a napi inzulinnak 17 E-re való csökkentése ellenére is jelentkeztek. 2 éve a beteg amenorrhoeás.

A vizsgálatok során feltűnt a rosszabb általános és tápláltsági állapot, valamint az erősebben pigmentált bőrszín, a 80/45 Hgmm-es vérnyomásérték, valamint a laboratóriumi vizsgálatok közül az alacsonyabb nátrium- és a magasabb káliumszint, továbbá a 8,7%-os HbA_{1c}-érték. Az elvégzett hormonvizsgálatok közül a cortisol napi profilja csökkentebb, az ACTH szérumszintje magasabb volt és ACTH adására a szérum cortisolszintje nem emelkedett. Részletes antitestvizsgálatok is történtek, ezek közül a mellékvesekéreg- és a microsomalis pajzsmirigy elleni ellenanyagszintek magasabbak voltak, a többiek normálisak. A kiegészítő – zömmel képalkotó – vizsgálatok lényegesebb eltérést nem mutattak, esetleges tumoros megbetegedés kizárható volt. Ezek után a klinikai kép eléggé egyértelműen utalt a meglévő 1-es típusú diabeteses mellett Addison-kórra és esetleges néma autoimmun thyreoiditisre.

Az irodalmi adatok egybevetésével a beteg jelen állapotáért *polyglandularis autoimmun tünetcsoport* volt felelős, ezek közül a II. típusú forma, amelyet 1990-ben 46 beteg közlésére alapozva írt le *Papadopoulos Kl. és Halengren B.* (Acta Endocrinol, 1990, *122*, 472-478.). A betegnél a diagnózis felállítása után rögtön hydrocortison (20/-/10 mg) és fludrocortison 1 × 0,1 mg) adását kezdték, továbbá oestradiolpótlást indították. Rendkívül gyors javulás következett be, a beteg összes panasza megszűnt, és 28 napos kórházi kezelés után teljesen problémamentesen bocsátották haza.

Iványi János dr.

Enzymopathiák

Az enzimkezelés nem elegendő. Grabowski, G. A. (Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, Ohio 45229, USA): Lancet Supplement, 2001, *358*, 529.

A Gaucher-kórban szenvedő betegek helyzete sokkal kedvezőbb, mint akár 10 évvel ezelőtt, mert az enzimkezelés elérhető már számukra. A Gaucher-kór szervi manifesztációinak hátterébe a glukocerebrozidáz enzim (GCáz) hiányában bekövetkező macrophagdysfunctio áll. Az enzim a macrophagok sejtfelszínén levő mannózreceptorok útján jut a sejtbe. A mannózreceptorokhoz való kötődést követően az enzim internalizálódik, és ezt követően transzportálódik az őket tároló lysosomákhoz. A glukozilceramidraktár lebontása révén az enzim egy eddig még nem teljesen ismert láncreakció útján, a Gaucher-kór nagy hatékonyságú és biztonságos kezelését eredményezi. Több, mint 2000 beteg enzimpótló kezelése mondható eredményesnek azáltal, hogy a betegek máj-, lép- és csontvelőműködése kellő mértékben helyreállt.

Az enzimkezelést nagyon sok betegnél próbálták már. Mindazonáltal nem tudjuk, mi okozza a jelentős interindividuális különbséget a kezelésre adott válasz tekintetében. A következő években a kutatás tárgya lesz,

hogy választ találjon arra a kérdésre, vajon miért reagál a betegek egy része csak részlegesen a Gcáz-ra, vagy miért nem fordítható vissza segítségével a szervkárosodás. Lehetséges, hogy újabb kezelési lehetőségek kutatása helyett a Gaucher-kór szervkárosodásait megelőző módszerek fejlesztésének irányában kellene figyelmünket inkább fordítanunk. Ez a törekvés korai diagnózison és a még fejlesztés alatt álló praenatalis diagnosztikán kell alapuljon.

A Gaucher-kór és szövődményeinek adjuváns kezelése – például biszfoszfonátok a társuló csontmegbetegedésben – szintén nem megalapozott. Ugyancsak a Gaucher-kórban fellépő központi idegrendszeri érintettség megfelelő ellátásának kidolgozása is alapvető feladat. Röviden, az enzimkezelés önmagában nem elegendő. Olyan új enzimek kifejlesztésére van szükség, melyek sejtbe történő bejutása, transzportja, eloszlása egyszerűbb, ezáltal a terápiás effektus javul, illetve melynek következtében a kezelés költsége is csökkenni fog. Amennyiben a káros tárolt anyag koncentrációja csökkenthető, elsőrendű tennivalóként miért ne törekedjünk lassítani annak lerakódási ütemét? A szubsztrátszintézis-inhibitorok a cytoplasmaticus glukozilceramidszintézist gátolva a reziduális Gcáz-aktivitásnak utat engednek a Gaucher-kóros betegekben.

Elméletileg csökkentve a lysosomákhoz transzportált glukozilceramid koncentrációját, a maradék Gcáz-aktivitás megelőzi vagy lassítja az anyag lerakódását. Knockout egereken végzett kísérletek azt mutatják, hogy a csökkent gangliozid- vagy glukozilceramidszintézis nincs kedvezőtlen hatással, és azon felül hasznos lehet lysosomalis tárolási betegségben szenvedő egerek válogatott eseteiben. Mindazonáltal óvatosság szükséges ezen adatok emberekre történő extrapolálásnál. Elvileg azon gyógyszerek, melyek gátolják a szubsztrátszintézist, az esszenciális glukozilceramid és ahhoz kapcsolódó lipidek hiányát idézhetik elő. Valóban, a glukozilceramidszintézis teljes hiánya az egérembriókra nézve halálos. A szubsztrátszintézis-gátlók kifejlesztése még korai fázisban van. Egy glukózszintézis-gátló gyógyszer klinikai vizsgálat alatt van. A szer ígéretesnek tűnik, azonban nagyon toxikus. A Gaucher-betegek részére a génterápia jelenti a gyógyulás reményét. A csontvelő-átültetés a defectust hordozó macrophag-praecursorok normális sejtekre való kicserélését jelenti, mely tartós gyógyulással kecsegtet. A csontvelői őssejtre irányuló génterápia sokkal szélesebb érvényű kezelést biztosít, mely kevésbé toxikus a beteg számára. Ezzel az eljárással kapcsolatosan még számos buktatót kell leküzdeni, mind a tudományos megalapozottság, mind a biztonságosság tekintetében.

Az a haladás, mely a Gaucher-kór kezelésében történt az elmúlt 10 évben, más lysosomalis és genetikailag determinált megbetegedésre is vonatkozik. Enzimpótló kezelést alkalmaznak a közeljövőben Fábry-betegségben, Hunter-kórban, Nieman–Pick-B-betegségben stb.

Várkonyi Judit dr.

Fájdalmas fényérzékenység. Deybach, J. C. (Centre Francais des Porphyries, INSERM U409, CHU, Louis Mourier-Bichat, Colombes, Franciaország): Lancet Suppl., 2001, *358*, s49.

Az erythropoeticus protoporhyriat (EPP) először *Magnus és munkatársai* írták le 1961-ben. A betegség vezető klinikai tünete a fájdalmas fényérzékenység, ami rendszerint gyermekkorban kezdődik. A betegek a fénynek kitett bőrterületek súlyos égő fájdalmáról panaszkodnak, amely többnyire az arcra és a kezekre lokalizálódik. A tünetek tavasszal és nyáron rosszabbodnak. A fájdalom olyan depriméló lehet, hogy a beteg személyisége is megváltozik. Erythemák alakulnak ki a fénynek kitett területeken vagy mérsékelt ödéma jelentkezik apró, esetenként haemorrhagiás hólyagocskákkal. Később fokozódik a pigmentáció, az érintett területen megvastagodik a bőr, főleg a kéz kisízületei felett.

Az EPP prevalenciája 1:75 000–200 000-hez. A betegséget ferrokelatáz (FEK) hiánya okozza, amely az utolsó enzim a hem bioszintézisében. A betegség klinikai manifesztációja egyenesen arányos a protoporphyrin (P) excesszív produkciójával, amely a FEK hiányában jön létre. A bőr fényérzékenységét a bőr alatt felhalmozódó P okozza, amely a 400–410 nm hullámhosszúságú fény hatására fototoxikussá válik. Létrejöhet májbetegség is. A P vízoldékony molekula, a máj választja ki és az epébe szecernálja. Néhány esetben, ha a májban nagy mennyiségű P szaporodik fel, létrejöhet cholestasis, epekőképződés, és ritkán, 1–10%-ban, májcirrhosis.

Az EPP diagnózisa a klinikai tünetekre alapozott, valamint a szabad P emelkedett koncentrációjának kimutatására a vörösvértestekben. A FEK-aktivitás direkt mérése a lymphocytákban megerősíti a diagnózist, mind a tünetekkel rendelkező betegekben, mind a tünetmentes hordozókban. A FEK-aktivitás a normálérték 30%-ára csökken a betegekben, míg a hordozóknál 50%-os aktivitáscsökkenés mérhető. A molekuláris diagnózis akkor vált lehetővé, amikor a humán FEK gént klónozták és a 18-as kromoszóma hosszú karjára térképezték. A betegség genetikusan heterogén. A mutációk típusa különböző, és egészen a FEK gén teljes hiányáig terjed.

A jelenleg elfogadott álláspont szerint az EPP autoszomális dominánsan öröklődő betegség. A legtöbb vizsgált betegben egy mutációt azonosítottak a FEK gén allélon, s az heterozigóta volt. A FEK-aktivitás defektusában szenvedő egyének 10%-a mutat klinikai tüneteket. Az enzimvizsgálatok során különböző mértékű enzimaktivitást találtak egy családon belül a betegek és a tünetmentes hordozók között (30, illetve 50%). Kimutatták, hogy a betegség megjelenéséhez a FEK gén mutációt örökítő szülőhöz egy alacsony, normális FEK allélt expresszáló szülő szükséges. Az 50%-nál alacsonyabb FEK-aktivitással rendelkező egyedekben akkor alakul ki a betegség, ha egy mutáns alléllel és egy alacsonyan expresszáló alléllel rendelkeznek. Úgy tűnik, hogy a FEK mRNS-koncentrációt egy C/T polimorfizmus szabályozza, amely a splicing folyamattal interferál, a C allél alacsony koncentrációjú korrektül összekapcsolt FEK mRNS-t eredményez, aminek következménye a FEK csökkent aktivitása. Ez az allél egyszerű molekulárbiológiai technikával azonosítható. A népesség 10%-ában megtalálható ez az allél, és felismerése az érintett családokban jelentős javulást eredményezett a genetikai tanácsadást illetően a FEK mutációt hordozó egyedekben.

Annak ellenére, hogy in vitro géntranszferálás javítja a FEK-elégtelenséget, a génterápia egyenlőre teoretikus marad, mivel nagyon sok megoldatlan technikai nehézség merül fel a folyamattal kapcsolatban.

Kara József dr.

Fül-orr-gégészet

Fej-nyaki daganatok. Forastiere, A. és mtsai (Dept. of Otolaryngology-Head and Nede Surgery, Johns Hopkins University School of Medicine, 818 Ross Research B1dg., 720 Rutland Ave, Baltimore, MD 21205-2196, USA [Dr. Sidransky, D.]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1890-1900.

A cikk összefoglalja a modern eredményeket, melyek részt vesznek és fontos helyet foglalnak el a terápiában. Hangsúlyozza a molekuláris biológia helyét és szerepét a jövő terápiájában.

Molekuláris fejlődés a fej-nyak daganatok területén. A fenti daganatok korai progressziójához vezethet 9p21 kromoszomális régió vesztése, amely fő effektusként a p16 gén inaktivitásához vezet, amely a továbbiakban gátolja a ciklindependens kináz aktivitását.

A fej-nyak daganatok felében felismerhető a p53 gén mutációja is. A génhiba gyakran vezet preinvazív, illetve invazív rákhoz.

Molekuláris epidemiológia. A laphámsejtes carcinoma igen heterogén előfordulású a fej-nyak területén. Több, mint 50%-ban a daganat az oropharynxban található, mely gyakran tartalmaz HPV DNS-t. Akiknél HPV pozitivitás volt kimutatható, a túlélés szignifikánsan jobbnak bizonyult. Régóta bizonyított az alkohol és dohányzás összefüggése a fenti daganatokkal. A molekuláris összefüggés is bizonyított mára, mivel mind az alkohol, mind a dohányzás fokozza a p53 mutációt.

Mind a dohányosoknál, mind az alkoholistáknál jóval gyakoribbak az alsó emésztőtraktus rosszindulatú elváltozásai is.

Diagnózis. A klonális genetikai alterációkat vérből, illetve egyéb nedvekből lehet kimutatni. 21 mikroszatellita markert szoktak használni. Ezek alapján 80%-ban mutatható ki a daganat. A nyálban lévő DNS-szekvenciák kimutatása is végezhető noninvaziv tesztként. Ezek képesek korai laesiókat is kimutatni. Számos tumor nem rendelkezik vírusmarkerrel, ezeknél hypermetilatiót lehet kimutatni, mely az inaktivált tumorszuppresszor génekhez kapcsolódik. Ezeket szintén nyálból lehet kimutatni.

Stádium. Az utóbbi tíz évben alig változott a stádiumbeosztás a fejnyak daganatok területén. A tomográfiák közül a CT-, az MR- és a PET-vizsgálatokat lehet említeni.

Sebészi fejlődés. Larynx. A supracricoid laryngectomia, mely megőrzi a szerv működésének nagy részét és jobb életminőséget biztosít.

Nyaki dissectio. A szelektív resectio, melyet izotópos vizsgálat előz meg, a funkciómegőrzés irányába vezetne a fokozott megterhelést igénylő radikális nyaki blockdissectióval szemben.

Helyreállítás. Számos helyről van lehetőség szövettranszplantációra, de például a mandibularekonstrukció kapcsán leginkább az iliaca, illetve fibula területéről, ez ad kitűnő esztétikai, illetve funkcionális eredményt.

Sugárterápia. Lehet hiperfrakcionáltan, ill. akcelerált frakciókban adni a sugárkezelést. Hiperfrakcionális az, amikor naponta 2–3 alkalommal kis dózisokat adunk, ezt a szisztémát totális dóziseszkaláció fejezi be. Az akcelerált frakciók esetén 20–50%-kal rövidebb idő alatt adjuk le ugyanazt a dózist.

Sugárérzékenység. Vizsgálatok folynak az oxygenisatiováltozás hatásának értékelésére a sugárterápia hatásosságának területén. Egyéb szenzitizációt fokozó vegyületek alkalmazására is kísérletek folynak (Nimorazol). Szóba jön kemoterápia, mint szenzitizációt fokozó vegyület, illetve növekedési faktor.

Posztoperatív sugárterápia. Jelentős helyet foglal el ma is ez a kezelési séma, kiegészítve a modern lehetőségekkel.

Ismételt sugárterápia. Az alapteória, miszerint a normális szövet sugártűrése meghatározza az ismételt sugárterápia lehetőségét, újabb vizsgálatok mellett a sugártűrés változásáról ír.

A kiújult és áttétes daganatos beteg kezelése. Igen nagyszámú betegben alakul ki recidíva a fej-nyaki daganatok területén. Ezek kezelése általában kemoterápia. A kombinált kemoterápiás protokoll, mely fluorouracil, platina kombináció, 50 százalékkal csökkenti egy hónapon belül a kiújult daganat méretét. Számos vizsgálatot végeznek taxánszármazékokkal és platinakombinációkkal ezen a téren.

A jövő terápiája. Leginkább az epidermalis növekedési faktor jelenthet újat a jövőre nézve. A másik jelentős jövőbeli elképzelés a kiméra IgG-antitest C225. Meg kell említeni az ONYX-015-t is, mely p53-hiányos sejtekben fejti ki hatását.

Hypopharynx- és larynxrákok esetében több tanulmány foglalkozott a kezelések hatásosságával. A laryngectomiák számát szignifikánsan lehet csökkenteni radioterápia és kemoterápia kombinációjával.

Oropharynxrákok. Ezen rákok esetében hatásos lehet a sugárterápia mellett a kombinált kemoterápia, mely platina-fluorouracil kezelést jelent.

Nasopharyngealis carcinoma. Kombinált kemoterápia javasolt.

Posztoperatív adjuváns kemoterápia. A kemoterápia toxicitása korlátozza. Mucositis gyakori szövődmény.

Összefoglaló.

A fej-nyaki daganatok ma is igen gyakoriak, halálozási arányuk magas. Megelőzésként a dohányzás és az alkohol elhagyása javasolt. A molekuláris biológia segítséget nyújthat a tumor korai diagnosztizálásában, a daganatos betegség monitorozásában. Az agresszív sebészi beavatkozás az alapköve a kezelésnek, kombinálva a kemoterápiát, a sugárterápiát a szervmegőrzés céljából.

A közlemény 117 irodalmi hivatkozást tartalmaz. A referáló véleménye szerint annak, aki e témával behatóbban foglalkozik, érdemes az egész közleményt elolvasnia.

Bánhidy Ferenc dr.

Gasztroenterológia

Az antibiotikumokkal összefüggő hasmenések. Bartlett, J. G. (Dept. of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 1830 E. Monument St. Rm 439, Baltimore, MD 21287-0003, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 334-339.

Az antibiotikum-használattal összefüggő hasmenések fellépésének gyakorisága antibiotikumonként különböző. Ampicillint szedők között a gyakoriság 5–10%, amoxicillin/clavulansav esetén 10–25%, 15–20% cefixime szedésénél és 2–5% más, cephalosporin, fluorokinolon, azithromycin, clarithromycin, erythromycin, tetracyclin adása kapcsán. Parenteralis kezelés esetén – különösen az enterohepaticus körforgásban részt vevő antibiotikumoknál – a gyakoriság a per os kezeléssel megegyező.

A klinikai kép az enyhe hasmenéstől a súlyos colitisig terjed. Az antibiotikum-colitis megjelenéséhez hozzátartoznak a hasi görcsök, láz, leukocytosis, hypalbuminaemia, a székletben leukocyták, CT-képen a colonfal megvastagodása és jellegzetes endoszkópos kép, illetve biopsziás minta.

Az antibiotikum okozta hasmenések 10–20%-ának hátterében *C. difficile*-fertőzés igazolható. A további esetek hátterében állhat egy másik enteralis patogén, az antibiotikumok direkt hatása az intestinális mucosára, illetve a bélflóra változása által kiváltott metabolikus következmények. Az enteralis patogén lehet *Salmonella, C. perfringens, Staph. aureus, Candida albicans.* Az antibiotikumoknak közvetlen hatásaik is vannak a GI traktusra. Több antibiotikum (erythromycin, clavulansav) fokozza a gyomor-vékonybél motilitását. Az antibiotikumok csökkentik a bélflóra anaerob baktérium tartalmát, ezzel párhuzamosan csökken a bélben a szénhidrátok és az epesavak lebontása, ami ozmotikus hasmenést okozhat.

A *C. difficile*-fertőzés gyakoribb előrehaladott korban (60 év felett), hospitalizált betegben, antibiotikumszedést követően. Elsősorban clin-

damycin, széles spektrumú penicillinek, cephalosporin szedése után alakul ki. A diagnózis optimális esetben a baktérium által termelt toxin kimutatásán alapszik (A vagy B toxin). A kezelésben a metronidazol, illetve a vancomycin azonos mértékben eredményesek (90–97%). Hatásukra a láz egy napon belül, a hasmenés 4–5 napon belül múlik. A kezelés per os zajlik és 10 napig tart. Intravénás terápia csak metronidazollal hatásos. A metronidazol olcsóbb, és ennek használatával elkerüljük a vancomycinkezelés szövődményét, a vancomycinrezisztens enterococcusfertőzést. Vancomycint választunk terhesség, laktáció, metronidazolintolerancia esetén, illetve ha metronidazolra nincs válaszreakció 3–5 napon belül.

C. difficile-fertőzésen átesettek 20–25%-ában – az antibiotikum-kezelés utáni 3-21. nap között (átlagosan a 6. napon) – relapsus lép fel. A kezelés utáni toxinmérés félrevezető, a gyógyult páciensek 1/3-ában pozitív. A legtöbb relapsus jól reagál egy következő 10 napos antibiotikum-kúrára, de az esetek 3–5%-ában több, mint 6 relapsus fordul elő.

Ezekben az esetekben a kezelés még vitatott. A terápia célja a *C. difficile* féken tartása és a normális bélflóra újratelepítése. Alkalmaznak pulzáló dózisú vancomycint – másnaponta 125 mg-ot –, ez a *C. difficilét* spóra állapotban tartja és minimális hatással van a bélflórára. Emellé adjuvánsként napi 3 × 4 g cholestyramint adhatunk, ami abszorbeálja a *C. difficile* toxinokat, és *Saccharomyces boulardii*-t vagy lactobacillust a *C. difficile* antagonizálására.

Egyesek iv. immunglobulin adásával próbálkoznak, minthogy a relapsusokban szenvedőknek igen alacsony a toxin A elleni IgG-szintje. E logika ellenére e próbálkozások sikerei szerények, költségei magasak.

Csurgay Katalin dr.

Genetika

A connexin 30 gént érintő deléció nem szindrómás hallászcsökkenésben. del Castillo, I., Villamer, M., Moreno-Pelayo, A. és mtsai (Unidad de Genética Molecular, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km 9, 28034, Madrid, Spanyolország, [Dr. F. Moreno]): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 243-249.

A hallászcsökkenés 1000 újszülött közül egyet érint. A beszéd kialakulása előtt, praelingualis süketség a beszédképességet, így a normális kommunikációt és szociális integrációt károsítja.

A hallásromlások kb. 50%-ának genetikai oka van, emiatt molekuláris és genetikai diagnosztika szükséges. A molekuláris diagnosztika fő akadálya a hallásromlások genetikai heterogenitása. A genetikai eredetű hallásromlások többsége autoszomális recesszív öröklődésű. Eddig 28, autoszomális recesszív hallásromlásért felelős gént identifikáltak. Ezeket DNFB-lokuszoknak nevezzük, részletes leírásuk a http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh internetes oldalon található meg. A connexin 26 (GjB2) egy gap-junction fehérje (DNFB1 lokusz, 13q12 kromoszóma), ehhez kötött az autoszomális recesszíven öröklődő praelingualis hallásromlások fele minden populációban.

A connexinnek 6 monomerje hexamert (connexon) formál a plazmamembránban, és a másik sejt plazmamembránjában lévő connexonnal kötődve intercelluláris láncot alkot. Ez a láncolat működhet közre a hangjel-átalakításban szerepet játszó szőrsejtek kálium-anyagcseréjében. A GJB2 génnek az esetek nagy százalékában (10–42%) csak egy mutáns allélje van, némely esetben a kötődés a DFNB-lokuszhoz bizonyított, ugyanakkor a GJB2-n nincs mutáció. Ennek alapján feltételezték, hogy létezik egy GJB2-höz hasonló gén, mely felelős lehet ezekért az eseteként. Ez feltehetően a connexin 30 (GjB6), mivel hasonló a struktúrája. Mivel eddig ezen a génen mutációt nem sikerült igazolni az autoszomális recesszíven öröklődő hallásromlással kapcsolatban, a szerzők ennek a génnek a mutációját kívánták igazolni.

E célból 422, rokoni kapcsolatban nem álló olyan spanyol, illetve kubai családot vizsgáltak át, akiknek tagjai között praelingualis sensorineuralis hallásromlás szerepelt. A családokban legalább két hallássérült volt, és az öröklődés jellege autoszomális recesszív volt. A dobhártya vizsgálata és részletes hallásvizsgálat mellett genetikai vizsgálatokat végeztek, melyet a szerzők részletesen ismertetnek.

Eredményeik szerint a 422 esetből 129-ben a GJB2 mindkét alléljén volt mutáció, 44 esetben csak az egyik allélen, és 249 esetben a GJB2-mutáció nem volt kimutatható. A 44 heterozigótát és rokonaikat tovább vizsgálták egyéb GJB2-höz közel álló 13q12 markerek irányában. 11 betegen találtak mutációt bizonyos markereken, mely a szerzők szerint várható a spanyol populációban. 24 esetben a haplotyp analízis nem volt informatív, 9 esetben azonban találtak a 013q12 kromoszómán a GJB2-mutációhoz kapcsolódó egyéb mutációt. A szerzők részletesen leírják az egyes markereken talált kromoszómarendellenességeket: mind a kilenc esetben deléciót találtak, melyet a 200 kontroll eset vizsgálata során nem találtak meg.

A szerző véleménye szerint a nem szindrómás praelingualis hallásromlás molekuláris diagnosztikája nem könnyű feladat, mivel sok gén érintett és az egyes gének egyes mutációiról keveset tudunk. A genetikai analízisek többsége a GBJ2 gén mutációját tartja felelősnek az esetek több, mint 50%-ában. Többnyire csak egy mutáns allél mutatható ki. Régóta feltételezik, hogy ugyanebben a régióban másik mutáció is felelős lehet a hallászcsökkenésért.

A szerzők azonosítottak egy újfajta mutációt, mely a GJB6 gént megcsonkítja, de nem érinti a GJB2 gént. Ez az egyedülálló GJB2 alléllal együtt fordul elő (dupla heterozigóta GJB allél) a nem-szindrómás praelingualis halláskárosodásokban. Gyakran fordul elő azokban, akik mind a GJB2, mind a GJB6 szempontjából heterozigóták, és ez magyarázhatja az egy- vagy kétgénes öröklődésmenetet. Az egy-génes öröklésmenet elmélete szerint a GJB6-nak reguláló szerepe lenne, mely a GJB2 gén expressziójában elengedhetetlen. A másik elmélet szerint a deléció inaktivál egy másik gént, melynek a proteinterméke funkcionálisan kötődik a connexin 26-hoz. Emellett szól, hogy mind a connexin 26, mind a connexin 30 expresszálódik a Corti-szervben és a stria vascularisban (patkány cochlea). Humán foetus cochleájából mindkét gén kimutatható, és GJB6 mutációt igazoltak autoszomális domináns öröklődésű hallásromlásban.

Ezek az adatok alátámasztják, hogy a DFNB komplex lokusz, melyen két gén van, a GJB2 és a GJB6, és a négy allélből bármely kettő károsodása halláskárosodást okoz. Más szavakkal, a praelingualis hallássérültek lehetnek homozigóták az inaktív GJB6 szempontjából vagy heterozigóták GJB6-deléció és GJB2 allél mutáns szempontjából. Ez a bonyolult öröklésmenet lehet a magyarázata egyéb recesszíven öröklődő betegségeknek is, például retinitis pigmentosának. Bár a GJB6-deléció jelenlétét nem sikerült mindig kimutatni, a negatív eredmények nagy száma arra utal, hogy ha létezik is, igen ritka. Más populációk szűrése GJB6-mutáció szempontból tisztázhatja a kérdést.

Jelenleg ebben a régióban két gén ismert, a GJB6 és a lambda-cristallin, a szemlencse egyik komponense (a szekvencia megtalálható a http://

www.ncbi.nlm.nith.gov/LocusLink internetes helyen): Ezek a gének több betegség kialakulásáért is felelősek lehetnek.

A szerzők szerint a spanyol populációban GJB6-deléció a nemszindrómás praelingualis halláskárosodások második leggyakoribb genetikai oka (az elő a GJB2 gén 35delG mutációja). Más populációba az előfordulás gyakorisága még tisztázásra szorul. A kutatások szerint a connexinek szerepe a hallórendszerben magyarázatot adhat a hallásCsökkenésre a GJB2 szempontból heterozigóta esetekben. Ezen esetekben a GJB6-deléció, vagy más, hasonló mutáció felelős a hallásCsökkenésért.

Szirmai Ágnes dr.

Hematológia

Rh-deficiencia szindróma. Cartron, J. (INSERM U76 INTS, 6 rue Alexandre Cabanel, 75015 Paris, France/J-P Cartron DrSc/Franciaország): Lancet Suppl., 2001, *358*, s57.

Az emberi vörösvérsejt-antigének közül leginkább az Rh- és a Kell-antigének, illetve az ellenük képződött antitestek okoznak újszülöttkori haemolyticus betegséget. Az Rh-antigének (C, c, D, E, e) hiánya más problémát is okozhat. 40 éve ismert, hogy az Rh-antigének teljes hiánya (Rh^{null}) vagy súlyos csökkenése (Rh^{mod}) az ún. Rh-deficiencia szindrómát eredményezi, melynek klinikai, hematológiai és biológiai eltéréseit a vörösvérsejtmembrán integritásának megváltozása okozza. Az Rh-deficiencia autoszomális recesszív módon öröklődik, melyet egy, az Rh-lokuszhoz nem kapcsolódó szuppresszor gén (regulátor típus) vagy magának a lokusznak a csendes allélja (amorf típus) okoz. Mindkét változat ugyanolyan klinikai tünetekkel, különböző súlyosságú krónikus haemolyticus anaemiával, sphaerocytosissal, stomatocytosissal jár.

Rh^{null} típusú vörösvérsejtek esetén fokozódik a nátrium-kálium kationok aktív és passzív áramlása, az ATP-áz aktivitása, melyek a vörösvérsejt dehidrációját eredményezik. A sejtfelszín csökkenése a sejtek ozmotikus fragilitásának növekedéséhez vezet. Az Rh^{null}-sejtek membránján megváltozik a foszfatidil-etanolamin és foszfatidil-kolin elrendeződése, a foszfolipid kettős membránon aszimmetrikus lesz, mely további passzív transzmembrán-átrendeződést okoz.

Az Rh^{null} fenotípusú betegek vizsgálata azt mutatta, hogy az Rh-antigének egy nem várt komplexben helyezkednek el. Az Rh^{null} egyének vörösvérsejtjeiben nincsenek Rh-antigének, és hiányoznak róluk az LW-, az Fy5-antigének is, valamint csökkent az S-, az U- és a Duclos-antigének kifejeződése. A vörösvérsejteken csökkent vagy teljesen hiányzik az Rh-, az LW-, a GPB- (Ss-antigént hordozó), az RhAG- (Rh-asszociált glikoprotein) és a CD47-protein. Ezen eltérések vezetnek a vörösvérsejtmembrán defektusához.

Az Rh-antigének egy komplex kapcsolatot hoznak létre a membránproteinekkel. A komplex magja valószínűleg két Rh-proteinből és két RhAG-glikoproteinből álló tetramer. A CD47-, az LW- és a GPB-proteinek nem kovalens kötéssel, járulékos láncok révén kapcsolódnak ehhez a komplexhez. Az Rh- és az RhAG-proteinek génjei az 1-es és a 6-os kromoszómán találhatók. Amikor az Rh-komplex egyik lánca hiányzik, a komplex vagy nem áll össze, vagy nem jut ki a sejt felszínére.

Az Rh^{null} egyénekben az elváltozás csak az RhAG- és az Rh-proteinek génjeit érinti, a CD47-, az LW- és a GPB-fehérjék génjei nem károsak. Az Rh^{null} regulátor típusát az RHAG gén (mely nem szabályozza az Rh-lokusz transzkripcióját, de enkódolja az Rh-komplex egyik fehérjealegységét) mutációja okozza. Az RHAG mutációja esetén az Rh-komplex egyik alegysége hiányzik. Az Rh^{null} amorf típusát az RHCE gén mutációja (csendes allél) eredményezi, ekkor az Rh-lokusz nem képes fehérjetermelésre.

Az Rh-deficiencia szindróma patofiziológiájában nem ismert a járulékos membránláncok szerepe, ezek kísérő molekulákként működhetnek, könnyítve az Rh-komplex sejtfelszínre jutását és érését. A CD47 a lép macrophagjainak jelátvivő protein α-jához kötődve gátolja a vörösvérsejtek fagocitózisát. A CD47-SIRPα hiányzó interakciója magyarázhatja az Rh^{null} egyének anaemiáját, mivel ezen egyének vörösvérsejtjein közel 90%-os a CD47 expressziójának a csökkenése.

Az Rh-proteinek, különösen az RhAG, hasonló szekvenciájúak, mint ah alacsonyabb rendű élőlényekben, például az élesztőben vagy a növényekben található ammóniumszállító Mep/Amt. Az élesztő *Saccharomyces cerevisiae* mutánsában a vörösvérsejt típusú RhAG homológ mutatható ki, amely ammóniumszállítóként funkcionál. A jövő kutatásai igazolhatják, hogy ezek a fehérjék valóban szállítanak-e ammóniumot vagy más molekulát, és vajon van-e speciális funkciójuk a különböző szövetekben. Ezek talán segíteni fognak annak eldöntésében, hogy ez a transzportdefektus kapcsolatos-e az Rh^{null} sejtek membráneltéréseivel.

Tápai Katalin dr.

Iatrogén ártalmak

Pioglitazonhoz társult fulminans májelégtelenség. Chase, M. P., Yarze, J. C. (Gastroenterology Associates of Northern New York, 5 Irongate Center, Glens Falls, NY 12801, USA): Am. J. Gastroenterol., 2002, *97*, 502-503.

A nagy vihart kavart troglitazon okozta halálos májkárosodások és a szer forgalomból való kivonása után a gyógyszergyárak az eredeti szernél jóval hatásosabb és mellékhatásaikat tekintve jóval „békésebb" szereket hoztak forgalomba per os adható antidiabeticumként. E szerek legújabbika a rosiglitazon és a pioglitazon. A rosiglitazonra vonatkozóan már van egy-két májkárosodással is foglalkozó közlemény, a jelen publikáció a pioglitazon (Actos, Takeda Gyógyszergyár) szedése során kifejlődött fulminans májelégtelenségről ad számot.

Egy 75 éves férfi, akinek a diabetes mellitus mellett hyperlipidaemiája és koszorúér-, valamint perifériás érbetegsége már ismert volt, jelentkezett a szerzők intézetében sárgaság miatt vizsgálatra. Elmondotta, hogy korábbi gyógyszerei között metformin, furosemid, metolazon, magnesium oxid, venlafaxin, aspirin és multivitaminok szerepeltek. 2 hónappal felvétele előtt kezdett szedni *naponta 310 mg pioglitazont*, előtte elvégezték nála a májfunkciós próbákat, amelyek negatívak voltak. A szer szedése után 2 hónap múlva alakultak ki a sárgasággal járó panaszok, melyeket encephalopathia hepaticára jellemző tünetek is követtek. Felvételekor 4-szeres szérumbilirubinszint-emelkedést találtak, és valamennyi mért májenzimje igen jelentősen emelkedett volt. A kiegészítő képalkotó módszerek, valamint a szerológiai vizsgálatok különösebb eltérést nem mutattak, utóbbiak a vírushepatitis különböző formáira negatívak voltak. Hasonlóképpen a szérum antinuclearis antitest vizsgálata is negatívnak bizonyult. A felvétel után rögtön *lactulose adását* kezdték szájon át és az addigi gyógyszereit elhagyták. Az állapot azonban rosszabbodást mutatott, az ekkor végzett májbiopszia (transvenosos úton) a hepatocyták duzzadását,

mérsékelt degenerációt, canalicularis cholestasist mutatott ép epevezeték mellett, sem steatosis, sem portalis gyulladás, sem necrosis vagy fibrosis nem volt kimutatható. Gyógyszeres károsodás alapos gyanúja miatt a betegnél azonnal *szteroidkezelést* kezdtek (20 mg prednison naponta), erre az encephalopathia tünetei gyors visszafejlődést mutattak és a májfunkciók is lényegesen javultak. A beteg néhány hét alatt teljesen rendbejött úgy, hogy a szteroid adagját előbb csökkenteni lehetett, majd teljesen elhagyni.

A szerzők egyértelműnek látják, hogy betegük fulminans májelégtelenségének kialakulásáért a pioglitazon volt a felelős, s a beteg szerencséjére teljesen meggyógyult.

Iványi János dr.

Idült szívburok-megvastagodás az antiparkinson dopaminantagonista pergolide szedése során. Balanchandran, K. P és mtsai (Department of Cardiology, Hairmyres Hospital, East Kilbride, Anglia): Postgrad. Med. J., 2002, *78*, 49.

Egy 67 éves Parkinson-kóros férfit vesznek fel intézetükbe 1999 januárjában fulladás miatt. 1983-ban koszorúérbypass-műtétje volt (vena saphena grafttal). Felvételekor pitvarfibrillációt és enyhe fokú szívelégtelenséget észlelek. Otthoni kezelés: digoxin, diureticum és alvadásgátló. Extrapyramidalis tünetei 5 éve vannak, melyek miatt eleinte levodopa-carbidopa terápiában részesült, melyet 11 hónapja a dopaminantagonista pergolidlal váltottak fel, melyre a beteg jól reagált. Otthon fokozódó alsó végtagi vizenyője miatt emelték a húgyhajtó frusemide adagját. Ezután angina és megszokott napi teendői végzése közepette jelentkező nehézlégzés lépett fel, melyhez mérsékelten emelkedett jugularis venás nyomás is csatlakozott. Ennek ellenére visszatért sinusrhythmusa s emiatt kezelőorvosa megszüntette a digitális adását.

EKG: jobb pitvartágulatra utaló jelek + jobb tengely deviatio + bal Tawara-szár-blokk. Mellkas: radiologiai eltérés nélkül. EchoKG: normális bal kamra-működés, súlyos jobb kamrai dysfunctio és a szívburok hátsó részének megvastagodása. 4 hónap múlva ezen elváltozások kifejezettebbé váltak, így coronarographiát végeztek, mely a bal leszálló arteriát pótló vena saphena graft elzáródását mutatta. Jobb szívfél katéterezés: emelkedett nyomásértékek (az antidiureticus terápia ellenére). Egyértelműnek látszott, hogy mind a jobb szívfél és a pulmonalis kapillárisok tágultsága, mind a bal kamrai diastolés nyomáshullám formája a constrictív perikarditis következménye. (Fluoroszkópiával már ekkor ki lehetett mutatni a hátsó pericardium meszesedését is, melyet a mellkas CT-je ugyancsak igazolt). Az 1999 novemberében elvégzett pericardectomia is megerősítette az eddigieket: a jobb karma decompressiója már a szívburok megnyitásakor érzékelhető volt. A műtét utáni szak nem volt szövődménymentes, mert pitvarfibrilláció és balkamra-elégtelenség lépett fel. Hazabocsátása után 4 hét múlva, a beteget ismét dyspnoe miatt vették fel; hátterében főleg jobb oldali, összesen 1700 ml szalmasárga mellűri folyadékgyülem állt, melyet lebocsátottak s ez steril transudatumnak bizonyult. EchoKG: perzisztáló jobb kamra-dysfunctio + pulmonalis hypertonia, változatlanul jó bal kamra-működéssel.

Miután egyértelműen a pergolidekezelést okolták mind a mell-, mind a szívburokűri folyadék, valamint a fibrosis kialakulásáért, e készítmény adását véglegesen beszüntették, s helyette a nem ergot dopaminantagonista pramiprexole (Mirapexin) alkalmazására tértek át, melyre a beteg állapota fokozatosan javult, s így diureticum nélkül is panaszmentessé vált.

Tanulságok: *a)* mindig gondolni kell arra, hogy a gyógyszer potenciálisan újabb betegség etiológiai tényezője lehet, *b)* a Parkinson-kórban használatos ergolamine dopaminantagonisták – bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline – rokonai a methylsergide-nek, *c)* a fenti készítmények idiosynkrasiás fibroticus reactiókat okozhatnak, mely constrictiv pericarditis kialakulásához vezethet, *d)* utóbbi gyanú esetén csak nem ergot dopaminantagonistákkal szabad a Parkinson-kóros betegeket kezelni (pramipexole, ropinirole).

Major László dr.

Katasztrófa medicina

61 éves New York-i nő ismeretlen eredetű halálos kimenetelű inhalációs anthrax fertőzése. Mina, B. és mtsai (Section of Critical Care Medicine, Department of Medicine, Lenox Hill Hospital, 100 E 77th St. New York, NY 10021, USA): JAMA, 2002, *287*, 858.

2001 októberétől az anthrax, melyet elméletben addig is a bioterrorizmus első számú eszközének tartottak, gyakorlati problémává vált az USA-ban. 2002 januárjáig 23 anthraxesetet jelentettek a CDC-nek, és körülbelül 32 000 embert részesítettek antibiotikumprofilaxisban fertőzés lehetősége miatt.

Egy 61 éves New York-i kórházi alkalmazottat 2001. október 28-án légszomj, rossz közérzet és köhögés három nap óta tartó panaszaival vették fel. Néhány órán belül légzési elégtelenség és septicus shock alakult ki, mely miatt intenzív terápiában részesült.

A kontrasztanyagos mellkasi CT kétoldali pleuralis folyadékot és haemorrhaghiás mediastinitist mutatott. Ezen lelet és az USA-ban már észlelt hasonló esetek tanulságai alapján merült fel az inhalációs anthrax lehetősége. A hemokultúrából és PCR-technikával a vérből, a bronchialis mosófolyadékból és a pleuralis folyadékból *Bacillus anthracis* volt kimutatható. Levofloxacin adását kezdték, melyet a 3. naptól kiegészítettek rifampicinnel és clindamycinnel. Májelégtelenség, veseelégtelenség, metabolikus acidosis, disszeminált intravascularis coagulopathia és szívtamponád kialakulása után a beteg ápolása 4. napján meghalt. A beteg otthonában, közlekedési útvonalán és munkahelyén végzett rendkívül alapos járványügyi vizsgálat ellenére fertőző forrás nem volt kimutatható.

Feltételezik, hogy betegségét egy akcidentálisan fertőzött postai küldeményből a levegőbe került spórák útján kapta.

Almási István dr.

Közegészségügy, járványügy

Listeria monocytogenes: a ma klinikai és kísérleti adatai. Wing, W. J., Gregory, S. H. (Dept. Med., Brown Univ. Med. Sch., Rhode Island Hosp., Providence R102903, USA): J. Infect. Dis., 2002, *185 (Suppl.)*, S28-24.

A *Listeria monocytogenes* nem spórás, Gram-pozitív baktérium inkomplett béta-haemolyticus képességgel. 25 °C-on tenyésztve poláris csillóival mozog. Jellegzetes sajátsága, hogy +1 °C és 45 °C között képes osztódni, magas sótartalom mellett is.

Ezen sajátságai következtében megtalálható talajban, természetes vizekben, állatok és mintegy 5%-ban emberek béltraktusában is. Mindez magyarázza, hogy gyakran terjed, akár járványosan élelmiszerek közvetítésével – ezek gyakran pasztőrözött

tej, vaj, még gyakrabban lágy sajtok, de friss hús és hal is forrás lehet szupermarketek delikátumkínálatában, lehet hot dog, de hordozhatják friss zöldségek is.

A *L. monocytogenes* immunszupprimált, -deficiens egyénekben, de csecsemőkben és idősekben gyakran okoz sepsist és meningitist. Az invazív listeriosus esetek 25%-a azonban terhesekben észlelhető, többnyire nem specifikus lázas állapotot okozva. A szerzők 191 esetet elemezve azt állapították meg, hogy e terhesek 29%-ában az invázió teljesen tünetmentesen zajlik le, viszont az ágens támadásának praedilectiós helye a placenta és a foetus, gyakran okozva spontán abortust, koraszülést, órákon belül bekövetkező újszülötthalált. A megszületett csecsemőben gyakran alakul ki sepsis, vagy az ún. granulomatosus infanti septica – microabscessusokkal és granulomákkal a lépben és májban. Statisztikailag a túlélő újszülöttek 2/3-ánál alakul ki sepsis.

A szerzők felsorolnak 4 északamerikai és egy olaszországi élelmiszer által közvetített járványt: a kanadai (1981) járványt sárgarépapüré terjesztette, a massachusetti-t (1983) pasztőrözött tej, a Los Angeles-it (1985) lágy sajt, az illionoisit (1994) kakaó, míg az itáliait (1997) kukoricasaláta. A két utóbbi járvány klinikailag csak diarrhoe-ban jelentkezett – igaz az olaszországiban 2189 ember betegedett meg. Az első három járványban a letalitás 27, 29, 33%-os volt döntően újszülötteket érintve.

A csak diaorrhoea-val járó járványok többsége általában felderítetlen marad. Ettől eltekintve is megállapítható az élelmiszer által közvetített listeriosisok emelkedő száma. Mindez a koncentrált, iparosodott élelmiszertermelés következménye. Példaként említik azt a járványt, melyet a „Bel Mar Foods" cég hot dogja terjesztett, több, mint 100 megbetegedés történt 20 halálos áldozattal és 35 millió fontnyi hot dogot kellett megsemmisíteni (1998). 1999-ben 8 hasonló járvány fordult elő. Ugyancsak jellemző egy 2000-ben észlelt járvány, melyért pulykahús-delikát volt a felelős és ami fontos – a járvány az USA 10 államát érintette.

Az FDA minden erőfeszítése ellenére a listeriosis járványok száma nem fog csökkenni, míg adekvát sterilezési eljárások nem kerülnek bevezetésre.

Az összefoglaló közlemény másik részében a szerzők leírják a *L. monocytogenes* patomechanizmusát, állatkísérletes modelljeit – hiszen ez a mikroba szolgált a T-sejtes immunválasz modelljeként – a T-sejtes immunválaszt az ágens ellen és a citokinek részvételét a patológiás folyamatban.

[Ref. Csak annyi megjegyzést, hogy az iparosított élelmiszer-termelés, annak fokozódó koncentrációja természetesen más élelmiszerrel terjedő mikrobák (Salmonella, Campylobacter, Enterohaemorrhagiás E. coli stb.) vagy vírus (mint például a calicivírusok) tömeges előfordulásához vezet.]

Kétyi Iván dr.

Lipidológia

Leptinpótló kezelés lipodisztrófiában. Oral, E. A. és mtsai (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseasy, Diabetes Branch, Bldg. 10, Rm. 8D20, Bethesda, MD 20892-1770, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 570-578.

A zsírsejtek (adipocyták) által termelt leptin hormonnak központi a szerepe az energia-homeosztázisban. A szérumleptinszint közvetlenül arányos az adipocytatömeggel. Normálisan az alacsony leptinszint éhezést jelez, és arra utasítja a szervezetet, hogy igazodjon ehhez a helyzethez. A leptin fiziológiás szerepét úgy tanulmányozhatjuk, ha azokat az állapotokat vizsgáljuk meg, amelyekben a leptin hiányzik, vagy kevés. A zsírsejtek hiánya, vagy destrukciója (lipodystrophia) genetikus, vagy szerzett formában fordul elő. Állatkísérletekben létrehozott genetikus lipodystrophiában kimutatták, hogy a zsírvesztés következtében metabolikus rendellenességek alakulnak ki. Emberben a súlyos lipodystrophiát alacsony leptinszint, hypertrigliceridaemia és súlyos inzulinrezisztencia jellemzi, amelyhez diabetes mellitus társul.

A lipodystrophia másik oka a leptin gén mutációja. Az ebből fakadó teljes leptinhiány miatt a betegek már csecsemőkoruktól kezdve betegesen (morbidan) kövérek. Számos hormonális eltérésük van, mint például inzulinrezisztencia és hypogonadotrop hypogonadismus. Egy ilyen beteg rekombináns leptinnel leptinpótló kezelést kap egy éve, mire a súlya jelentősen csökkent és hormonális rendellenességei is javultak. A szerzők ezért azt akarták tanulmányozni, hogy a leptinpótlókezelés javítja-e az inzulinrezisztenciát, a diabetest és a hypertrigliceridaemiát lipodystrophiás betegekben?

A leptin szerepéről az anyagcsererendellenességek megelőzésében több feltételezés van. Ob/ob kövér egerekben leptinhiányt mutattak ki. Ezekben a leptinpótlás csökkentette a táplálékfelvételt és a testsúlyt. Az ilyen kezdeti megfigyelések miatt került az obesitas a legtöbb leptinnel foglalkozó tanulmány fókuszába. Ugyanakkor a legtöbb kövér ember szérumleptinszintje *magas*, ezért ennek okául leptinrezisztenciára gondolnak. Lipodystrophiás egerekkel végzett kísérletekben a talált inzulinrezisztencia okául a zsírszövet hiányát rótták fel. Zsírszövet transzplantációja lipodystrophiás egérbe mérsékli az inzulinrezisztenciát és javítja a metabolikus helyzetet, ez a fenti hipotézist alátámasztja. Másfelől lipodystrophiás egér modellben olyan adagú leptinpótló kezelés, amelyről úgy vélik, hogy helyreállítja a fiziológiás szintet, az inzulinrezisztencia, hypertrigliceridaemia és májsteatosis drámai javulását eredményezte.

Eddig a lipodystrophiára jellemző inzulinrezisztencia és hypertrigliceridaemia a kezelésre refrakter volt. Általában ezt a betegséget kombináltan kezelik [nagy adagú inzulin, orális vércukorcsökkentő ágensek, mint metformin és thiazolidindionok és lipidcsökkentő gyógyszerek (fibrátok és statinok)]. Az ilyen kezelés ellenére a betegeknek továbbra is súlyos hypertrigliceridaemiájuk volt, amely visszatérő akut pancreatitisekhez vezetett, súlyos hyperglykaemiájuk is volt, amely diabeteses retinopathia és neopropathia veszélyét keltette, valamint nem alkoholos hepatitisük, amely cirrhosisba torkollt. A leptinpótlás úgy látszik képes mindezek megelőzésére.

A leptinnek direkt, vagy indirekt hatásai vannak az anyagcsere kulcsszerveire, mint az agy, máj, izom, zsír és pancreas. Az a koncepció, hogy a zsírszövet endokrin szerv, a leptin felfedezésével jelentős támogatást kapott. A leptin bizonyára nem az egyetlen keringő adipocytaszignál, ezért az adipocyták hiányának az összes zsírból származó jel hiányával kell járnia. A szerzők vizsgálati eredményei alapján úgy tűnik, hogy a leptinhiány a fő kiváltója a lipodystrophiához társuló metabolikus rendellenességeknek. Ezért megfontolandó a leptin adása súlyos lipodystrophiában.

Kilenc lipodystrophiás nőbetegük volt, ötnek congenitalis generalizált lipodystrophiája, egynek familiáris parciális lipodystrophiája és háromnak szerzett generalizált lipodystrophiája mutatkozott. 9-ből 8 betegüknek diabetese volt és mind a 9-nek hyperlipidaemiája. Mindegyik diabeteses kapott már korábban – legalább hathetes – vércukorcsökkentő gyógy-

szereket, és 4 hyperlipidaemiás pedig lipidcsökkentő kezelést is.

Életkoruk 15–42 év közötti volt. Subcutan kaptak naponta kétszer 4 hónapon át emelkedő adagban rekombináns leptint. Szérumleptinszintjük kiinduláskor 4 ng/ml alatti volt (1,3 ± 0,3 ng). 18 éves kor alatt a gyártó javaslata alapján 0,03 mg/tskg/nap, nőknek 0,04 mg/tskg/nap adagot adtak. Ez kb. tizede a kövérség miatt végzett tanulmányokban szokásosan használt adagnak. A kezelés első hónapjában az adag 50, a másodikban 100, a harmadik és negyedik hónapjában 200%-át adták.

Vércukrot, a vérből trigliceridszintet, glikozilált hemoglobint, szabad zsírsav szintet, inzulinszintet, leptinszintet határoztak meg. Megmérték a nyugalmi anyagcsere rátát több, mint 8 órás éjszakai éhezést követően. Minden betegen éjszakai éhezés után 75 g-mal per os vércukor-terhelést végeztek, megvizsgálták az inzulinérzékenységet, meghatározták a testzsírt, ábrázolták a májat.

Az átlagos leptinszint 1,3 ± 0,3 ng/ml-ről az első hónap után 2,3 ± 0,5 ng/ml, a második után 5,5 ± 1,2 ng/ml és a negyedik után 11,1 ± 2,5 ng/ml-re emelkedett. A glikozilált hemoglobinérték abszolút csökkenése 1,9% volt a 8 diabeteses betegben. A kezelés 4 hónapja alatt az átlagos trigliceridszint 60%-kal és a máj térfogata átlagosan 28%-kal csökkent mind a 9 betegben, ami vagy a cukorbetegség kezelésének felfüggesztéséhez, vagy jelentős csökkentéséhez vezetett. A jelzett napi energiabevitel és a mért nyugalmi anyagcsere is szignifikánsan kevesebb volt. A kezelést jól is tűrték a betegek.

Eredményeik a leptin új hatását mutatták be. Úgy tűnik, hogy az energia-homeosztázisban játszott ismert szerepén túl egy olyan jelzést bocsát ki, amely az inzulinérzékenységet és a trigliceridszintet is szabályozza. A leptinpótló kezelés az anyagcserehelyzet egyértelmű és drámai javulását okozta: a glikozilált hemoglobin 1,9%-os csökkenésével járt. Ez a retinopathia relatív kockázatának 48, a nephropathia 22%-os csökkenését jelenti diabeteses populációban. A trigliceridek 60%-os csökkenése folytán a cardiovascularis történések relatív kockázatának 35–65%-os apadása várható az összpopulációban.

Az irodalom szerint a lipodystrophiás betegekben az energiabevitel korlátozása javítja a glukóz- és lipidrendellenességeket. A leptinpótlás betegeikben is csökkentette a táplálékfelvételt. Az egyik betegükben megfigyelték ugyanakkor a leptinpótló kezelésnek a táplálékfelvételtől független hatását az inzulinérzékenységre és a triglicerid-anyagcserére is, amikor megszakították a leptin pótlását, miközben a táplálékbevitel állandó maradt.

Munkájukban a leptinpótló kezelés a nyugalmi anyagcsere csökkenésével is társult. Ez párhuzamos a conginetalisan leptinhiányos betegekben talált megfigyelésekkel. Habár ennek mechanizmusa nem világos, feltételezik, hogy a leptin okozta csökkenés a táplálékbevitelben csökkenti a táplálék által indukált termogenezist.

Mindent összevetve az a nézet, hogy a leptin szabályozza a zsírszövet funkcióinak többségét. További kutatást igényel még a rekombináns leptin optimális adagja lipodystrophiás betegeknek, a leptinpótló kezelés szerepe egyéb inzulinrezisztens állapotokban és a leptinhiány foka azon betegségekben, amelyekben a leptinpótlás hatásos.

Rodé Magdolna dr.

Nefrológia

A napi hemodialízis-kezelés eredményei akut veseelégtelenségben. Schiffl, H., Lang, S. M., Fischer, R. (Department of Nephrology, Medizinische Klinik and Medizinische Polyklinik Innenstadt, Universität München, Ziemsstrasse 1., D-80336 Munich, Németország): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 305-310.

A vesepótló kezelésre szoruló, kritikus állapotban levő betegek nagy mortalitási aránya az alapbetegség és az uraemiás szövődmények együttes hatásának következménye.

Bár egyetértés van abban, hogy a dialízisdózis fordítottan arányos a morbiditással és a mortalitással, de az akut veseelégtelenségben alkalmazott adekvát dózisról nincs konszenzus. Az eddig végzett kisszámú vizsgálat ellentmondásos és arra utal, hogy alatta marad az ureakinetikát is figyelembe vevő előírt dózisnak.

A szerzők 160 akut veseelégtelenségben szenvedő, intenzív osztályon kezelt betegnél vizsgálták a másnaponta, illetve a naponta végzett hemodialízis eredményét.

A vizsgálatba történő felvétel fő kritériuma a súlyos akut tubularis necrosis klinikai diagnózisa, ischaemiás vagy nephrotoxicus károsodás következtében, ahol előre láthatóan legalább egy hétig hemodialízis-kezelésre van szükség.

A súlyos tubularis necrosis definíciója: rapidan emelkedő szérumkreatinin (az emelkedés legalább 88,4 µmol/l/nap) vagy jelentős azotaemia (szérumkreatinin 353,6 µmol/l), a kórtörténetben elhúzódó kifejezett hypotensio, nephrotoxinok túladagolása, tubularis necrosishoz vezető rizikófaktorok jelenléte vagy nagymértékű endogén nephrotoxicus pigment túlterhelés (mioglobin, hemoglobin).

Hemodialízist indikáltak folyadéktúlterhelés, elektrolitzavar, uraemiás tünetek, sav-bázis egyensúlyzavar esetén, ha ezek az állapotok konzervatív kezelésre nem reagáltak. Az egymást követő betegeket vagy napi, vagy másnaponkénti hemodialízis-kezelésben részesítették. Volumetriásan ellenőrzött gépekkel, bikarbonátdialízist történt, egyszerhasználatos high flux dializáló membránokkal, kétlumenű hemodialízis-katéterrel vagy két katéterrel.

A betegség súlyosságát az első hemodialízis napon az Acut Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) score szerint határozták meg.

Egyéb tényezőket is figyelembe vettek, mint az akut veseelégtelenség oka, a sepsis, oliguria jelenléte vagy hiánya, a hemodialízis-kezelés indoka (uraemia, folyadék-túlterhelés, vagy mindkettő), a kezelések száma és időtartama, hypotoniás epizódok a kezelés alatt. A tanulmány elsődleges végpontja az utolsó hemodialízist követő 14 napos túlélés. Másodlagos végpontok voltak a kezeléssel kapcsolatos szövődmények gyakorisága és az akut veseelégtelenség időtartama.

A 160 betegből 14-et a vizsgálat során kizártak a tanulmányból. Kettőnél a vesebiopszia rapidan progrediáló glomerulonephritist igazolt, hatott klinikai állapota miatt folyamatos vesepótló kezelésre kellett helyezni, hatnál műtéti beavatkozásra volt szükség.

A fennmaradó 146 betegből 72 másnaponkénti, 74 naponkénti kezelésben részesült. A két csoport között nem volt különbség a kezelés időtartama, az átlagos véráramlás és a dialízisdózis között.

Az összmortalitás 37%-os volt. A mortalitás a két csoportban szignifikánsan különbözött, 28%-os volt a naponta hemodializált csoportban és 46%-os a konvencionálisan, másnaponta kezeltek között ($p = 0,01$).

A napi kezelés jobb uraemiás kontrollt eredményezett, és kevesebb volt a hypotoniás epizódok száma. A naponta kezelteknél szignifikánsan rövidebb idő alatt tért vissza a vesefunkció, mint a másnaponta kezelteknél (9 ± 2 nap, szemben a 16±6

nappal, p = 0,001). Az összes túlélőnél teljes volt a vesefunkció visszatérése.

Az azotaemia és a folyadékegyensúly szoros kontrollja napi hemodialízis segítségével javíthatja a túlélést, legalábbis azok között a betegek között, akiknek közepes rizikójuk van a halálra. A multiplex regressziós analízis szerint a kevésbé gyakori hemodialízis (másnaponta, szemben a naponta történővel) független rizikófaktor a halálra.

A szerzők azt javasolják, hogy napi hemodialízis legyen az előírás a hiperkatabolikus vagy oligo-anuriás akut veseelégtelenség kezelésében.

Harsányi Judit dr.

Onkológia

Emlőrák izolált lépmetastasisa. Iype, S. és mtsai (Department of Surgery and Department of Pathology, Medical College, Trivandrum, Kerala, India): Postgrad. Med. J., 2002, *78*, 173.

Az emlőrák máj-, tüdő- és csontáttéte gyakori; ugyanakkor ez ritka a lép viszonylatában. A szerzők olyan közlést, mikor csak a lépben alakult ki metastasis, nem találtak az irodalomban.

Az 54 éves nő 1 hónapja fennálló panaszok miatt került be intézetükbe: bal bordaív alatti fájdalom és enyhe fokú láz. Kórelőzményéből asthma bronchiale, hypertonia és 2 évvel korábbi radikális mastectomia érdemel említést, mely alkalommal 3 áttétes nyirokcsomót is eltávolítottak (tumorstaging: $T_2N_1M_0$); a szövettani vizsgálat carcinomát igazolt. Más helyen nem találtak áttétet, s a családi kórelőzményben sem szerepelt emlőrák. Kezelés: kemoterapia (cyclophosphamid + methotrexat + 5-fluorouracil, 6 turnusban), valamint tamoxifen. Felvételéig – 2 éven át – teljesen panaszmentes volt. Ekkor sápadtságot észleltek, valamint a bal bordaív alatt légzésre elmozduló, 5 cm-nyi nagyságú terimét. Ascites, vaginalis vagy rectalis eltérés nem volt. Ugyancsak elváltozás nélkülinek találták a mastectomia helyét, a másik mammát és az axillákat.

Laboratóriumi vizsgálattal anaemiát és leukocytosist találtak; a máj- és veseműködés rendben volt. CT: nagy lép, melyben körülírt solitaer hypodens terület látható. Máj, retroperitoneum, medence, mellkas: eltérés nélkül. Kórisme: léptályog vagy metastasis. Műtét: splenectomia. Az eltávolított lép 12 × 11 × 8 cm-es, 500 g súlyú, melynek metszlapján jól észlelhető 10 cm-nyi átmérőjű necrosis. Szövettan: eosinophil cytoplasmájú sejtek pleomorph hyperchromaticus hólyagos sejtmagokkal, prominens nucleolusokkal. Kórisme: az emlő infiltráló ductuscarcinomájának lépmetastasisa.

Legtöbbször az alábbi rákok adnak lépáttéteket: bőrmelanoma (34%), emlőrák (12%), petefészek- (12%), tüdő- (9%), valamint vastag- és végbélcarcinoma (10%). Nagyon ritka a solitaer áttét a lépbe az alábbi rákokból: ovarium, endometrium, bőr, tüdő, prostata, nyelőcső, pajzsmirigy, máj, a here germinativ sejtjei. Bár a lép vérrel jól ellátott szerv, haematogen metastasis ritkán alakul ki benne: ez egy 240 sectiót elemző anyagban 1,4%-os gyakoriságúnak bizonyult, utalva arra, hogy a lépcontractiók általában képesek megelőzni a malignus emboliák megtapadását és növekedésnek indulását. Ezt más tényezők is erősítik, például a lépbe vezető nyirokerek hiánya és a lépverőér hegyes szögben való eredése a coeliacalis törzsből, mely tényezők az ellen hatnak, hogy ezek az emboliák bekerüljenek a lép artériás keringésébe. A daganatexpansio és metastasis gyakran új erek kialakulását eredményezi (angiogenesis). Valószínű, hogy a lép termel ez ellen ható angiogeneticus tényezőt (angiostatin), mely nehezítené az áttétképződést.

Izolált lépmetastasis esetén splenectomia a teendő, mely kis kockázattal jár és hosszú távú túlélést ígér; ezt az irodalmi adatok is megerősítik.

Major László dr.

Imatinib mesylate – új per os célzott terápia. Savage, D. G., és Antman, K. H. (Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 683-693.

Az Imatinib (Glevec, Novartis, Basel, Svájc, az STI571-el azonos), a specifikus protein-tirozinkinázok inhibitora és a thrombocytanövekedési faktor (PDGF) receptora ellen irányul. Gátolja a Philadelphia (Ph) kromoszóma fúziós termékét krónikus myeloid leukaemiában (CML), valamint a gastrointestinalis stromasejtes tumorokban expresszált c-kit-et (CD117). Olyan tumorokban is történnek vizsgálatok, melyekben c-kit vagy PDGF-receptor mutatható ki. A Food and Drug Administration 2001-ben törzskönyvezte IFN- (interferon-) refraktaer CML terápiájában és 2002. februárban gastrointestinalis stromasejtes tumorok kezelésében.

A proteinkinázok olyan enzimek, melyek képesek foszfáttranszferre az adenozintrifoszfátból a szubsztrátfehérjék specifikus aminosavaira. A foszforilációnak szignáltranszdukció a következménye, aminek számos biológiai folyamatban kritikus szerepe van, ideszámítva a sejtek növekedését, differenciálódását és pusztulását. A proteinkinázoknak két alcsoportjuk van, a szerin-treonin-kinázok és a protein-tirozin-kinázok. Leginkább CML-ban vizsgálták a BCR-ABL tirozinkinázt. Imatinib (I.) gátolja a BCR-ABL által mediált foszfáttranszfert szubsztrátumaira, éppen ezért különösen hatásos CML-ben és gastrointestinalis stromasejtes tumorokban. A közlemény egyik ábráján szemléltetik, hogy miképpen illik az ATP (adenozin-trifoszfát) a kináztasakba. Ha az I. a kináztasakba kerül, akkor a BCR-ABL effektus gátolt, mivel felfüggesztődik a szubsztrátum foszforilációja.

A CML a csontvelő myeloid és lymphoid irányába elkötelezett őssejtjének klonális megbetegedése. Citogenetikailag a 9-es és 22-es kromoszóma közötti kiegyensúlyozott transzlokáció jellemzi, aminek következtében egy fúziós kiméra gén keletkezik, ami egy 210 kDa molekulatömegű fehérjének – p210 – a kódolásáért felelős. *A p210 fokozott tirozinkináz aktivitása kulcsfolyamat a myeloid sejtek transzformációjában.* A CML lefolyása bi- vagy trifázisos, általában a kezdeti vagy a krónikus stádiumban diagnosztizálják. Ebben a szakaszban viszonylag stabil, megfelelő terápiára reagál, majd akcelerált fázisba torkollik, amikor nagyobb hydroxyurea (HU) adagra van szükség a folyamat stabilizálásához. A következő blastos fázis akut leukaemiás képhez hasonlít, aminek fenotípusa 70–80%-ban myeloblastos és 20–30%-ban lymphoblastos. Konvencionális terápiával az átlagos élettartam öt évre tehető, agresszív formában viszont csak néhány hónap, de indolens kemoreszponzív stádiumban 10 év vagy hosszabb is lehet.

A folyamat patogenezise ismert. Az ABL protoonkogén az Abelson-leukaemia-vírus homológja, egerekben leukaemiát idéz elő. Az ABL tirozinkinázt kódol, ami szorosan szabályozott, míg a BCR-ABL-aktivitás autonom folyamat, viszonylag jelentősen növekedett a normális ABL-lel szemben. CML-ben a Ph-kromoszóma mintegy 95%-ban mutatható ki, a fennmaradó 5% felében viszont nagy érzékenységű polimeráz láncreakcióval sem sikerül kimutatni (Ph-kromoszóma neg.). A BCR-ABL pontos onkogén mechanizmusa nem ismert, tirozinkináz aktivitásának eredménye a betegség krónikus fázisa. Ph-

kromoszóma poz. felnőttek és gyermekek 25, ill. 5%-ában is megtalálható akut lymphoid leukaemiában (ALL), lefolyása agresszív, a betegek élettartama rövid. Ph-kromoszóma poz. ALL betegekben CML-re jellemző 210 kD BCR-ABL fehérje mutatható ki, kétharmadukban kisebb kiméra BCR-ABL protein, aminek tirozinkináz- és onkogénaktivitása nagyobb.

Mivel folyamatosan aktív, a BCR-ABL foszforilátum szubsztrátumok, ideszámítva a RAS-t, eltérnek egymástól, képesek több jelzőrendszert aktiválni. A BCR-ABL által mediált RAS-expresszió megváltoztatja a szignáltranszdukciót a célzott őssejtben, aminek kóros sejtoszlás és neoplasiás expanzió a következménye. A BCR-ABL emellett csökkenti a sejtek adhézióját a stroma mátrixához, megszakítja az interakciót a vérképző és a stromasejtek között; következménye a myeloid progenitor sejtek hosszabb proliferációs szakasza a differenciálódás előtt. BCR-ABL képes az apoptotikus stimulusokra létrejött sejtválaszt csökkenteni, aminek a leukaemiás klón élettartamának megnyúlása a következménye. Elméletileg, mivel krónikus fázisban a CML a BCR-ABL tirozinkináz aktivitásától függ, egy potens BCR-ABL-inhibitor képes lenne a beteg klónt eliminálni és normalizálni a pH-kromoszóma neg. vérképzést. Ismeretlen a blastos transzformáció mechanizmusa is. Egyes feltevések szerint a BCR-ABL előmozdítja a leukaemiás klón instabilitását, aminek szekunder mutáció a következménye (például 8-as trisomia). A blastos fázis inkább másodlagos ankogén elváltozások következménye, mint a tirozinkináz aktivitásé. Mivel leukaemiás klón nem tud differenciálódni, a blastsejtek megszaporodnak és kérlelhetetlen blastos krízishez vezetnek.

Mi volt a logikai alapja az Imatinib terápiának? 1988-ban egy olyan terméket ismertettek – *tyrfosztinok* – ami epidermalis növekedési faktor receptor (PDGF) specifikusnak bizonyult, és képes volt a specifikus tirozinkinázt célba juttatni. Mivel az első inhibitorok specificitása és hatékonysága kicsinek bizonyult, különböző gyógyszereket fejlesztettek ki, melyek közül az I. a PDGF-receptor specifikus inhibitorának bizonyult, egyúttal kifejezet és viszonylag szelektív inhibitornak minden eddigi ABL tirozinekináz közül, ideszámítva a 210 kD BCR-ABL-t és a 185-190 kD BCR-ABL-t. Egyéb tirozinkináz-receptorok, mint a PDGF, az FLTI és FLT3 hatástalanok voltak.

Néhány éve derült ki, hogy a BCR-ABL protein az I. ideális célpontja, hiszen BCR-ABL mutáció szinte minden CML betegben kimutatható. Az is kiderült, hogy az I. specifikusan gátolta vagy pusztította el a BCR-ABL-t tartalmazó sejtvonalakat, és minimális toxicitása volt normális sejtekre. Kolóniaképző vizsgálatokban I. gátolta a BCR-ABL kolóniák keletkezését 1 μM koncentrációban. Másik is alátámasztották effektusát Ph-kromoszóma poz. ALL-ban.

Az ígéretes előzetes klinikai adatok alapján 1998-ban CML krónikus fázisában vizsgálták az I. effektusát, elsősorban azokban, akik IFNα refraktternek bizonyultak. Összesen 54 beteg részesült napi 300 mg-os I. terápiában és 53 esetben (98%) négy hét után a fvs.- és a thrombocytaszám normalizálódott. Citogenetikai effektust a betegek felében észleltek, mégpedig rövidebb idő múltán, mint IFNα-val. A CRK-onkogénprotein (CRKL) foszforiláció jelentősen csökkent, jelezve, hogy az I. célba ért. Mellékhatások ritkán fordultak elő és nem voltak súlyosak (nausea, oedema, izomgörcsök, hasmenés, hányás, rash, főfájás, elesettség, arthralgia). A 400 mg-os adag gyorsan felszívódott, átlagosan 2,3 μg/ml koncentrációt biztosítva. Mindössze egy beteg akadt, akinél hematológiai reakció nem következett be, mivel a párhuzamos phenytoin terápia miatt az I. nem érte el a szükséges plazmakoncentrációt. Az I. a citokróm P-450 enzimeknek, a CYP3A4-nek és CYP2D6-nak kompetitív gátlója, az előbbi metabolizálja.

CML blastos fázisában és refrakter Ph-kromoszóma poz. ALL-ban 300-1000 mg I. hatására a betegeknek 80%-ában legalább felére csökkent a perifériás blastsejtek száma, már egyhetes terápia után. Ezeket a vizsgálatokat többen is megerősítették.

Több intézetben 1000 betegnél 2. fázisú vizsgálatokat végeztek, melyek alátámasztották az 1. fázisú vizsgálatok eredményeit. IFN-rezisztens leukaemiásokban a CML krónikus fázisában 90%-ban teljes hematológiai válasz következett be, 50%-ban pedig teljes citogenetikai reakció. A rezisztencia létrejöttében szóba jön a BCR-ABL gén amplifikációja, a BCR-ABL fehérje kifejezett expressziója, a multidrog-rezisztens gén fokozott expresszivitása és az I. szoros kötődése a fehérjéhez. Az még kérdéses, hogy mindez nagy adaggal (több, mint 1000 mg/nap) leküzdhető-e? Mindezek alapján az I., ha citogenetikai választ indukál, megfelelő gyógyszer, de azt nem lehet tudni, hogy első szerként adva nem veszélyeztetie a későbbi IFNα-terápiát. Az is kérdéses, hogy az I. veszélyezteti-e az allogen őssejt-transzplantációt? Egyéb szerekkel együtt is adható, elsősorban IFNα-val Ph-kromoszóma poz. leukaemiákban.

Az I. in vitro is alkalmazható a leukaemiás sejtek purgálásában autológ transzplantáció során és úgy tűnik, hogy kifejezett aktivitása van CML betegekben, akik relapsusba kerülnek allogén csontvelő-transzplantáció után.

Gastrointestinalis stromasejtes daganatokban hiányoznak az izom- vagy Schwan-sejt (S-100 antigén) markerek. A daganatokban c-kit és gyakran CD34 expresszió található, melyek a haemopoeticus sejteken is expresszálódnak. Az interstitialis Cajal-féle sejtek immunhisztokémiai profilja hasonló a gastrointestinalis stromasejtes tumorokéhoz (c-kit ligand és CD34 pozitívak és desmin, S-100 antigén negatívak). Az eseteknek közel 60%-ában gastrointestinalis tumorokban a c-kit mutációk a juxtamembrán doménban találhatók, ilyenkor a prognózis rossz. Közel 70%-ban a gyomorban, 20%-ban a vékonybélben és 10%-ban az oesophagusban, a colonban és a rectumban keletkeznek, különösen 40–70 évesekben. Napi 400 mg I. hatására metastaticus gastrointestinalis stromasejtes tumorokban komplett remisszió következett be, de csak egy évig tartó adagolás után.

Hasonló eredményekről több európai vizsgálatban is beszámoltak; a mellékhatások gyakorisága és mértéke hasonló volt a CML-ben tapasztaltakhoz. Myelosuppressio ritkán fordult elő, anaemiát nem észleltek, intratumoralis és gastrointestinalis vérzés a betegeknek kevesebb, mint 5%-ában fordult elő.

Laboratóriumi és klinikai vizsgálatokban folyamatban van az I. effektusának a vizsgálata egyéb szerek kombinációjával.

Bán András dr.

Patológia

Fagyasztásos vizsgálat őrszemnyirokcsomók intraoperatív megítélésére emlőrákban. Chao, C. és mtsai (J. Graham Brown Cancer Center, Louisville, Kentucky, USA): Am. J. Surg., 2002, *182*, 609.

Az őrszemnyirokcsomók intraoperatív megítélése lehetőséget teremt az őrszemnyirokcsomó-status alapján kivitelezett szelektív axillaris blokkdissectio egy lépésben való végzéséhez vagy a dissectio megalapozott elhagyásához.

A szerzők 203 egymást követő beteg anyagát elemezték. Az őrszemnyirokcsomókat hagyományos fagyasztásos technikával (izopentánfürdővel, 2 metszetben) vizsgálták, majd fixálást és beágyazást követően 2 mm-es szeletek 5 db 40 mikron távolságra metszett hematoxilin-eozin festett metszeteihez viszonyították a fagyasztásos vizsgálat eredményeit. A fagyasztásos vizsgálat 185 esetben helyesen határozta meg az őrszemnyirokcsomó állapotát, 17 esetben adott negatív eredményt pozitív őrszemnyirokcsomók esetén. Figyelembe véve azt, hogy összesen 46 esetben észleltek őrszemnyirokcsomó-áttétet, ez 37%-os hamis negativitási arányt jelent. A fagyasztás során felismert áttétek átlagos mérete 6,2 mm volt, míg a fel nem ismerteké 1,5 mm. A szerzők egy tévesen pozitívnak megítélt esetről is beszámolnak. A betegek kétharmadánál nem kellett ismételt műtétet (axillaris dissectiót) végezni.

[Ref.: Megfelelő szelekcióval a betegek nagyobb része őrszemnyirokcsomó- és nyirokcsomóáttét-mentes kell, hogy legyen. A nyirokcsomó pozitív betegek egy részénél pedig az intraoperatív vizsgálat, a lenyomat citológia is lehetőséget teremt a szükséges axillaris dissectio egy lépésben való elvégzéséhez. A magyar patológusok az egri emlőrák konszenzus konferencia dokumentumában a citológiai vizsgálatot favorizálták – Magyar Onkológia, 2000, 44, 14-16.]

Cserni Gábor dr.

Kemoterápia okozta morfológiai eltérések ovariumcarcinomában. McCluggage, W. G. és mtsai (Royal Group of Hospitals Trust, Belfast, Anglia): J. Clin. Pathol., 2002, *55*, 27.

Az előrehaladott ovariumcarcinomákat általában tumorcsökkentő („debulking") műtéttel, és azt követő kemoterápiával kezelik. Ugyanakkor egyes esetekben a műtétet a kemoterápia meg is előzheti. A kemoterápia okozta eltérések ovariumcarcinomák esetén kevésbé ismertek. A szerzők ezért elemezték 18 preoperatív kemoterápián átesett beteg ovariumcarcinomás szövettani mintáit, és 9 esetben az előzetes biopsziát vetették össze a kemoterápia utáni szöveti képpel. A daganatok közül 14 jól reagált kemoterápiára, míg 4 eseten alig vagy nem reagált a tumor a kezelésre. A kemoterápia általában egy taxán és carboplatin kombinációjából állt.

A daganatok típusos serosus és endometrioid carcinomák voltak. A jó kemoterápiás választ adó daganatokban egyedül álló vagy kis csoportokban mutatkozó tumorsejteket azonosítottak denz kötőszövetes stromában. A sejtekben mind a cytoplasma, mind a sejtmag mutatott elváltozásokat, ami lehetetlenné tette a tumortipizálást a kemoterápia után. A sejtmag-elváltozások között méretnövekedés, hyperchromasia, magkontúrszabálytalanság, furcsa alakok megjelenése, chromatinrögösödés szerepelt, míg a cytoplasmaelváltozások között kifejezett eosinophilia, vacuolisatio és habos reakció mutatkozott. A stromában kifejezett fibrosis, gyulladás, habos histiocyták felszaporodása, koleszterinkristályok helyei, hemosziderinlerakódás, zsírnecrosis, dystrophiás meszesedés, olykor szabad psammomatestek megjelenése mutatkozott. A morfológiai válasz nem mutatott összefüggést a szérum CA-125 tumormarker szinttel, azaz a biokémiai tumorregresszióval. A 9 összehasonlított esetben a sejtmagok mérete a kemoterápia után szignifikánsan növekedett, míg az átlagos mitózisindex csökkent (csökkenést csak 6 tumornál észleltek).

Az ovariumcarcinomák esetén is elterjedőben lévő preoperatív kemoterápia miatt a patológusoknak ismerniük kell a következményes morfológiai elváltozásokat. A kemoterápiát követően a tumorok tipizálása és differenciáltsági fokának meghatározása lehetetlenné válik. Alkalmanként a reziduális tumor igazolása is gondot okozhat, ami miatt elengedhetetlen a preoperatív szövettani vizsgálat. A reziduális daganatszövet kimutatása olykor több szöveti blokk vizsgálatát teheti szükségessé, sorozatmetszetekkel vagy akár immunhisztokémiával kiegészítve. Amennyiben így sem sikerül kimutatni maradék tumorszövetet, akkor a leletben úgy kell állást foglalni, hogy a morfológiai kép tumor korábbi jelenlétével egyeztethető össze.

Cserni Gábor dr.

Nyirokcsomó-kinyerés 45 év alatt operált 2427 vastagbélrákos resectios mintából. Goldstein, N. S. (William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA): Am. J. Surg. Pathol., 2002, *26*, 179.

A szerző egy korábbi vizsgálat folytatásaként a szövettanilag vizsgált nyirokcsomók számának hatását elemzi az áttétesnek talált nyirokcsomókra vastagbélrákok esetén. 1955 és 2000 között 2427 pT3 tumor resectiós mintáját vizsgálták meg a fenti intézményben. A nyirokcsomókat zsíroldó anyagok nélkül, tapintással azonosították a vastagbél körüli zsírszövetben.

A minták közül a leggyakrabban 1–8 közötti nyirokcsomót vizsgáltak szövettanilag (36,7%), de az esetek 15,5%-ában a vizsgált nyirokcsomók száma 25 fölött volt. Összesen 18 anyagban nem találtak egyáltalán nyirokcsomót (13 esetben ezek rectumtumor kapcsán eltávolított bélszakaszt jelentettek), és ezen anyagok eloszlása az időben egyenletes volt.

Az egyes időszakokban a vizsgált nyirokcsomók átlagos és medián száma emelkedett az idő előrehaladtával; a legnagyobb emelkedést 1992-től tapasztalták, amikor a makroszkópos nyirokcsomó-kinyerést képzett patológus asszisztensek vették át. Áttét 1122 beteg anyagában mutatkozott. A ≤12, a ≤15, a ≤18 és a ≤21 vizsgált nyirokcsomójú daganatok mellett 20%-ban, 34,4%-ban, 45,1%-ban, illetve 54,6%-ban találtak nyirokcsomóáttéteket. Ha a vizsgált nyirokcsomók száma 15 alatt volt, akkor az esetek 22,2%-a volt nyirokcsomó pozitív, míg 15 vagy több nyirokcsomó szövettani vizsgálata esetén 85%-os volt a nyirokcsomó-pozitív tumorok aránya. Matematikai modell alapján minden egyes vizsgált nyirokcsomóval 1,2-szeres növekedés mutatkozott nyirokcsomóáttét valószínűségében. Nagyobb számú vizsgált nyirokcsomó mellett az N2 kategóriába sorolt (≥ 4 áttétes nyirokcsomó) esetek aránya magasabb volt. Túlélési adatok 724 nyirokcsomó-negatív vastagbélrákos betegről álltak rendelkezésre. Az 5 éves túlélés a vizsgált nyirokcsomók számának függvényében javult: ≤ 7, a 8–12, a 13–17 és a ≥ 18 vizsgált nyirokcsomó esetén 62,2%, 67,9%, 71,2%, illetve 75,8% volt.

A tanulmány jelentős túlélési előnyt igazolt a magasabb nyirokcsomószám alapján nyirokcsomó negatívnak minősített vastagbélrákos betegeknél. Magasabb vizsgált nyirokcsomószám mellett a nyirokcsomó pozitív betegek aránya is magasabb volt. Ezek alapján javasolható, hogy vastagbélrákos resectiós anyagokból minden tapintható nyirokcsomó, még az 1–2 mm-esek is szövettani vizsgálatra kerüljenek.

[Ref.: Megjegyzem, hogy 8574 T3N0M0 vastagbélrákos adatbázisból nyert eset elemzésével mi is hasonló következtetésekre jutottunk a nyirokcsomó-negatív betegek túlélésével vonatkozóan. Neil Goldstein doktorral folytatott eszmecserénk során az is kiderült, hogy egy anyag makroszkópos vizsgálata ilyen alaposság-

gal 1–2 órát vesz igénybe, amire sem a magyar patológustársadalom nem rendezkedett be, de még az amerikai sem. Ugyanakkor, ha valamelyik ismerősünk, barátunk, rokonunk vastagbélrákos preparátuma kerül a kezünkbe, nem tennénk-e meg minden erőfeszítést esélyei javítására? A kecskeméti megyei kórházban a vastagbélrák miatt resectióra került szövetekből vizsgált nyirokcsomók átlagos száma 1996-ban 6,9, 1997-ben és 1998-ban 9,7, illetve 9,6 és 1999-ben 16,1 volt (Pathol. Oncol. Res., 1999, 5, 291-296.). Ez 2001 második felében pedig 19,1 volt a sebészi technika gyakorlatilag változatlan volta mellett.]

Cserni Gábor dr.

BESZÁMOLÓK

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 44. Nagygyűlése

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlését hagyományosan minden évben Balatonaligán rendezik meg. Az idén 1500-an vettek részt e jelentős hazai tudományos programon. A 44. Nagygyűlés az emésztőszervi betegségek fontos kérdéseit vitatta meg. A témakörök a következők voltak: gyulladásos bélbetegségek és gyógyításuk; májcirrhosis és hepatitis C-vírus-fertőzés; új fejlemények a nyelőcsőrák korai megállapításában és kezelésében, liszt- és tejérzékenység; refluxbetegség szövődményei; Helicobacter pylori-fertőzés felismerése és gyógyítása. A családorvosok számára fontos program a gyógyszerek mellékhatásával foglakozott. Az idén második alkalommal folyt orvostovábbképzés. A rendezők tüdőgyógyászok, sebészek, gégészek, gyermekgyógyászok részvételére is számítottak.

A témakörökhöz tartozó fontos információk:

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében számos készítményt kipróbáltak, de ezek gyakorta okoztak jelentős mellékhatásokat. Úgy tűnik, hogy az infliximab infúziós kezelés nemcsak kiemelkedően hatékony, de gazdaságos terápia is a Crohn-betegség kezelésében, mert a betegek 81%-nál jelentős javulást lehet elérni a készítménnyel. A gyógyszer géntechnológiával előállított hatóanyagot tartalmaz, mely a vérben keringő TNF-α-t hatékonyan képes megkötni, ily módon lehetővé válik a váladékozó sipolyok bezáródása. Az EU államaiban az egészségbiztosító rendszer teljes támogatással teszi elérhetővé az infliximab kezelést. A készítményt Magyarországon a TB eddig nem vette fel a támogatott gyógyszerek listájára, ezért az új egészségügyi kormányzattól várják a gyógyszer finanszírozásának megnyugtató rendezését.

A hepatitis C-vírus által okozott fertőzés világszerte jelentős egészségügyi, társadalmi és gazdasági problémát okoz. Magyarországon a becsült adatok alapján közel 100 000 ember szenved ebben a vér útján terjedő betegségben. A fertőzés után az esetek 80%-ában krónikus gyulladás fejlődik ki. Az elhúzódó betegség 10–20 év múltán súlyos májcirrhosishoz vagy májrákhoz vezet. Magyarországon jelenleg a pegilált interferon-alfa2b elhúzódó hatású készítmény + ribavirin kombináció jelenti a leghatásosabb (61% a gyógyultak aránya) kezelést hepatitis C-infekcióban. Az OEP részéről ígéret született korlátozott számú hepatitis C-vel fertőzött hemophiliás beteg pegilált interferon-alfa2b kezelésének támogatására.

A laktózintolerancia, vagyis a laktáz veleszületett vagy szerzett hiánya kellemetlen tüneteinek (fájdalom, puffadás, hasmenés) mérséklésére rágótablettát fejlesztettek ki. A Lactase rágótabletta Magyarországon is hozzáférhető. Egy tabletta 2 dl teljes tej vagy ennek megfelelő mennyiségű laktóz elfogyasztását teszi lehetővé.

A *Warren* és *Marshall* által felfedezett Helicobacter pylori baktérium (1984) ureáz enzim tartalma és ammóniatermelő képessége következtében nem pusztul el a gyomor savas pH-ján. A kórokozó különböző toxinokat termel, amelyek virulenciájának lényeges tényezői. Jelenléte a gyomorrák kialakulásában döntő faktor. Konszenzus született, hogy a Helicobacter pylori kiirtása indokolt és rákmegelőző eljárásnak minősül. A baktérium kimutatására invazív (endoszkópián alapuló) és nem invazív (kilégzési) tesztek állnak rendelkezésre.

A refluxbetegség a teljes lakosság 5–7%-át érinti. Kezelésében H_2-receptor-blokkoló, ill. protonpunpa bénító készítmények alkalmazhatók. Hazai széleskörű vizsgálatok eredményei alapján javasolják, hogy a kezelést H_2-receptor-blokkolókkal célszerű kezdeni, majd sikertelenség esetén kell a költségesebb protonpumpagátlókat alkalmazni.

Blázovics Anna dr.

Kerékpártúra a reményért 2002

Harminc német orvos indult útnak 2002. május 26-án Budapestről, hogy végigkerekezzen egy 510 kilométeres útvonalat a pilisi erdőktől – a Kiskunságon és a Hortobágyon át – egészen Aggtelekig.

A kiadós magyarországi túra oka és célja a magyarországi rákos gyerekek, illetve az ő ellátásukban kiemelkedő szerepet betöltő Dél-Dunántúli Gyermek Onkológiai Központ támogatása.

Az 5000 EURO – amit a pécsi intézmény vezetője, Kajtár Pál professzor vett át május 28-án Hortobágyon az Epona Hotelben este nyolc órakor –, annak az összegnek egy része, melyet a „Kerékpártúra a reményért 2002" résztvevői fizetnek a túra megszervezéséért.

A nagyszabású jótékonysági vállalkozás egyébként már 19 éves múltra tekinthet vissza, és a németországi Darmstadt városból indult útjára. Kezdeményezője a német Merck Gyógyszerészeti és Vegyészeti Vállalat, amely az Európai Rák Alapítvánnyal összefogva 1984-ben rendezte meg első alkalommal a rákos gyerekek megsegítését szolgáló kerékpártúrát. Azóta a Merck évről évre, évente több alkalommal is elindítja a Remény Túrát a vállalkozó kedvű orvosok, politikusok, sportolók, művészek számára. Minden esetben Európa valamely országát választják úticélul és annak egyik gyermek onkológiai intézményének adományozzák a befolyt pénz egy részét. A többi az Európai Rák Alapítvány pénzalapjába kerül. A szimpatikus kezdeményezéssel az Alapítvány és a gyógyszergyár eddig már 10 millió EURO-t gyűjtött a rákos betegek, gyerekek javára.

Hagymási Krisztina dr.

Babics Antal professzor születésének 100. évfordulója

Babics Antal professzor a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikájának 1946–1974 között volt igazgatója, akadémikus, 1902. augusztus 3-án született. Születésének 100. évfordulója alkalmából ez év június 21-én az Urológiai Klinikán megemlékezést tartottak.

Babics Antal az akadémia rendes tagja, két ciklusban az Általános Orvostudományi Kar dékánja, élete végéig a Magyar Urológus Társaság örökös elnöke volt. Babics Antal parlamenti képviselő, az Egészségügyi Dolgozók Szakszervezetének elnöke, a Magyar Autóklub társelnöke volt és számos más társadalmi funkciót is betöltött. 1956-ban a Nagy Imre Kormány egészségügyi Minisztere volt. Életében mintegy negyvenezer műtétet végzett, tankönyvéből évtizedekig tanultak medikusok, számos könyv, tudományos publikáció fűződik nevéhez.

Babics Antal *Illyés Géza professzor*, az első magyar Urológiai Klinika tanszékvezetőjének (1920–1941) tanítványa volt. Babics Antal első munkahelye a klinika volt és az is maradt élete végéig. Egy évet azonban 1936–1937 között Berlinben töltött, ahol lehetősége volt a vese élettanát és kóros működését tanulmányozni, mely megalapozta későbbi tudományos tevékenységét. Bár az ötvenes-hatvanas években az utazási lehetőségek korlátozottak voltak, Babics Antal neve mégis egész Európában ismert volt, számos nemzeti és nemzetközi társaság tiszteletbeli tagjává választották.

Jelenleg a Babicsot követő harmadik, 1920 óta a hatodik tanszékvezető, *dr. Romics Imre* áll a klinika élén. Személye és munkatársai kötelességüknek tartják a szakma és a klinika hagyományainak ápolását, ezt bizonyítja az 1998-ban felavatott urológiai múzeum is. Az ünnepség alkalmából az egyetem rektora és dékánja emlékezett meg Babics akadémikus életéről és munkásságáról, míg a jelenlegi klinikaigazgató Romics professzor a klinika lépcsőházában Illyés professzor mellszobra mellett Babics professzor bronzból készült szobrát avatta fel. Ugyancsak bemutatásra került az ebből az alkalomból kiadásra került könyv is, mely fényképek segítségével mutatja be Babics Antal életét és összefoglalást ad a klinika elmúlt 5 éves tevékenységéről is.

Hagymási Krisztina dr.

„A valóban nagy embert lealacsonyítja a hiúság,
hiszen olyanok elismerését keresi, akik jóval alatta állnak."

Petri Gábor

KÖNYVISMERTETÉSEK

Papp Zoltán: Bugyi István élete és munkálatai

Bibliográfia, Szentes, 2002. 80 oldal, ármegjelölés nélkül

Dr. Bugyi István az egyetemes orvostudomány egyik legkiemelkedőbb sebésztudora. Az egész chirurgiát uralta. Hatalmas ívű pályája felölelte az általános sebészetet és hatásterületét, foglalkozott a vármegye közegészségügyével, az orvosi szaknyelvvel és kreatív volt a klinikai szervezéstanban. Életműve zömmel szülővárosához, Szenteshez kötődik. Ott érte el a zenitet. A kitűnő szentesi sebész, Papp Zoltán értékes könyvet bocsátott rendelkezésünkre. Ismerteti Bugyi István életrajzát, családfáját, majd jeles elődünk önvallomását, önéletrajzát. Több fejezet – és ezt külön köszönjük – angol, német és francia nyelven is szerepel.

A kötet a továbbiakban az úgynevezett primer, majd a szekunder bibliográfiát tartalmazza, azaz a Bugyi István professzor által, ezenkívül a róla írottak adatait. Gondos összeállítások. Akik személyesen ismertük a csodálatos sebésztanárt, tanítványainak vallhatjuk magunkat vagy akik megismerhették szakirodalmi munkásságát, azoknak különleges szakmai élményt jelent a jegyzék tartalmának egészen különleges minősége.

A Függelék fényképeket tartalmaz: családi, műtőbeli, kórtermi képeket. Papp Zoltán csatolja a művészi emlékállítások dokumentációját – Csíky László szobrot, olajfestményt, Tari Gábor márványdomborművet, K. Tóth Valéria bronzplakettet alkotott.

Könyvismertetésünket Bugyi István sebészprofesszor a kötetben idézett gyönyörűséges gondolataival zárjuk: „A sebészet a képzőművészetek (szobrászat, festészet, építészet) és az alkotóművészetek (költészet, zene) sajátos keveréke, hol együtt dolgozik az ész, szív és a kéz."

Az Orvosi Hetilap tisztelettel és megbecsüléssel közli egyik legzseniálisabb munkatársáról a recenziót.

Vértes László dr.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. június 1. és június 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Cardiolite injekció	BMS Pharma	in vivo izotóp-diagnosztikum	99 mTc	izotópkészítmény
Lamictal 2 mg diszperziós rágótabletta	GSK	lamotrigine	2 mg	antiepilepticum
Pritor 20 mg tabletta	GSK	telmisartan	20 mg	angiotenzin II-antagonista
Micardis 20 mg tabletta	Boehringer Ingelheim	telmisartan	20 mg	angiotenzin II-antagonista
Innohep 2500 NE/0,25 ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	2500 NE	antithrombotikus szer
Innohep 3500 NE/0,35 ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	3500 NE	antithromboticus szer
Innohep 4500 NE/0,45 ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	4500 NE	antithromboticus szer
Innohep 10000 NE/0,5 ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	10 000 NE	antithromboticus szer
Innohep 17000 NE/0,7ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	17 000 NE	antithromboticus szer
Innohep 18000 NE/0,9ml injekció fecskendőben	Leo	tinzaparin	18 000 NE	antithromboticus szer
Innohep 10000 NE/ml injekció 2 ml	Leo	tinzaparin	10 000 NE	antithromboticus szer
Innohep 20000 NE/ml injekció 2 ml	Leo	tinzaparin	20 000 NE	antithromboticus szer
Terazosin-B 1 mg tabletta	Biogal-Teva	terazosin	1 mg	vérnyomáscsökkentő
Terazosin-B 2 mg tabletta	Biogal-Teva	terazosin	2 mg	vérnyomáscsökkentő
Terazosin-B 5 mg tabletta	Biogal-Teva	terazosin	5 mg	vérnyomáscsökkentő
Terazosin-B 10 mg tabletta	Biogal-Teva	terazosin	10 mg	vérnyomáscsökkentő
Neurolite por és oldat injekcióhoz	BMS Pharma	in vivo izotóp-diagnosztikum	99 mTc	izotópkészítmény
Simvor 5 mg filmtabletta	Ranbaxy	simvastatin	5 mg	koleszterincsökkentő szer
Simvor 10 mg filmtabletta	Ranbaxy	simvastatin	10 mg	koleszterincsökkentő szer
Simvor 20 mg filmtabletta	Ranbaxy	simvastatin	20 mg	koleszterincsökkentő szer
Simvor 40 mg filmtabletta	Ranbaxy	simvastatin	40 mg	koleszterincsökkentő szer
Nasivin Sanft 0,01% adagoló orrcsepp	Merck	oxymetazoline	0,01%	orroedema-csökkentő szer
Nasivin Sanft 0,25% adagoló orrspray	Merck	oxymetazoline	0,025%	orroedema-csökkentő szer
Advil Ultra lágyzselatin kapszula	Wyeth Whitehall	ibuprofen	200 mg	nem szteroid gyulladás-gátló

A + -tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.
Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI-Törzskönyvező Önálló Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete, a Májkutatási Alapítvány és a Danubius Thermal & Sport Hotel Bük rendezi meg Bükfürdőn *2003. február 14. és 15. között* a *Hepatológia 2003* konferenciát.

2003. február 14.

9.00 Megnyitó: *Fehér János*, a konferencia elnöke

9.10–11.00 **I. Szekció**

Elnök: *Tulassay Zsolt, Lengyel Gabriella*

Berencsi György és mtsai:
Hepatitis vírusok. Epidemiológia (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
Hepatitis vírusok géndiagnosztikája (20 perc)

11.00–11.30 *Kávészünet*

11.30–13.00 **II. Szekció**

Elnök: *Nemesánszky Elemér, Engloner László*

Jakab Zsuzsa
Képalkotó 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*

14.30–16.00 **III. Szekció**

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*

16.30–18.00 **IV. Szekció**

Elnök: *Fehér János, Gervian 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 vírus hepatitisek prophylaxisa (20 perc)

19.00 *Fogadás*

2003. február 15.

9.00–10.30 **V. Szekció**

Elnök: *Jakab Ferenc, Oláh Attila*

Szalay László
Hepatikus encefalopátia korszerű kezelése (20 perc)

Pécsi Gyula
Oesophagus varixok korszerű kezelése (20 perc)

Perner Ferenc
Májtranszplantáció aktuális kérdései (20 perc)

10.30–11.00 *Kávészünet*

11.00–13.00 **VI. Szekció**

Elnök: *Perner Ferenc, Schaff Zsuzsa*

Jakab Ferenc
A hepatocelluláris karcinoma sebészeti terápiája (20 perc)

Engloner László
Kemoterápia májkarcinómában (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 06-30-9846-954

A konferencián a résztvevők száma korlátozott, maximum 200 fő.
Jelentkezési határidő: *2002. november 30.*
A konferencián való részvételhez kérésre megküldjük a hivatalos dokumentumokat.

Meghívó
a **Magyar Belgyógyász Társaság Észak-kelet-Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülésére**

Ideje: *2002. október 3–5.* Eger
Fő szervezői: *Prof. Dr. Kakuk György, Dr. Gyetvai Gyula*

A rendezvény Internet elérése:
http://www.euuezlet.hu/egribelgyogyasz

Fő témák: nem adunk meg, várunk előadásokat és posztereket a tudományág (és határterületei) valamennyi területéről.

A tudományos ülésen való részvételért a 73/1999(XII.25) EüM. rendeletének 4. pontja értelmében 10 továbbképzési kreditpont adható.

A részletesebb információkat tartalmazó körlevél a technikai szervezőtől kérhető: É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. (1081 Budapest, Kiss József u. 4., 1364 Budapest 4., Pf. 354, Tel./fax: 313-2027, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu).

Meghívó
a *2. Magyar Háromdimenziós Ultrahang Kongresszusra*

Ideje: *2002. október 18.*
Helye: Budapest Kongresszusi Központ

A szervezőbizottság elnöke:
Dr. Kovács Attila (a 3D Egészségügyi, Kutatási és Technológia Alapítvány Kuratóriumának elnöke, az Europ-Med Kft. Egészségügyi Központjának főigazgató főorvosa)
Tagjai: *Dr. Baranyai Tibor, Dr. Tóth Zoltán, Dr. Tamasi József, Giay László, Medve László*

A rendezvény Internet elérése:
http://www.euuzlet.hu/3dultrahang

A részletesebb információkat tartalmazó körlevél a technikai szervezőtől kérhető: É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. (1081 Budapest, Kiss József u. 4., 1364 Budapest 4., Pf. 354, Tel./fax: 313-2027, E-mail: eplusl@mail.datanet.hu).

Újonnan épült mediterrán társasházban (II. Kapy u. 44.) két exkluzív rendelőnek is alkalmas iroda **eladó** (69, 54 m²). Teremgarázsban parkolók vásárolhatók. BudaCasa Kft. 336-2085

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

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)

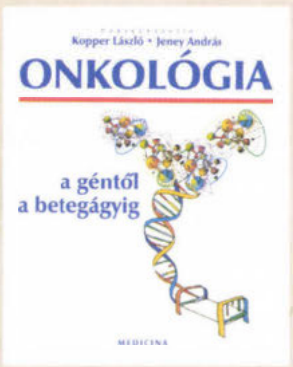
Előnyt jelent:
- további számítógépes programok ismerete (PowerPoint, Excel)
- németnyelv-tudás

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.

Foglalkozás-egészségügyi vállalkozás keres *szakorvost* vagy *szakorvos-jelöltet*. (Szakvizsga letételéhez előírt szakmai felügyelet biztosított.) Bérezés megegyezés szerint. Telefon: 06-30-311-44-88

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

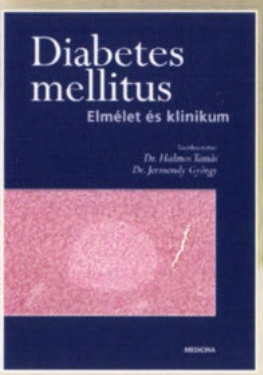
Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

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

Diabetes mellitus
Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



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

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

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

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

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

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen



Co-Renitec®†

Szíves segítség

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2001. Minden jog fenntartva.
†A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
02-02-CRN-00-H-19-JA

MSD
MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 2248 253 · Fax: 2248 288

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 34. szám

2002. augusztus 25.

490 Ft

A lipidcsökkentők alkalmazása kombinált terápiában 1973

A MINDENNAPI GYAKORLAT

Hypertoniakezelés és betegcompliance 1979

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az intrauterin retardáció szociális háttere 1985

ORVOSETIKAI KÉRDÉSEK

Etika és jog az intenzív terápiában 1991

HORUS

Akhenaten fáraó betegsége 1997

In memoriam Lechner Károly 1999

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2003

BESZÁMOLÓK 2014

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1090 Budapest Nagyvárad tér 4.

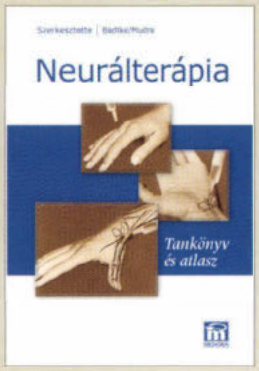


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 34 • 1969–2016 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 34. szám – 2002. augusztus 25.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
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

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 34. szám – 2002. augusztus 25.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 25., 2002. Volume 143. No. 34.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A lipidcsökkentők alkalmazása kombinált terápiában
Márk László dr., Császár Albert dr. 1973

A MINDENNAPI GYAKORLAT

Hypertoniakezelés és betegcompliance
Rapi Judit dr. 1979

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az intrauterin retardáció szociális háttere
Mészáros Gyula dr., Novák Tibor dr., Rigó Anna dr., Nyári Tibor dr., Pál Attila dr. 1985

ORVOSETIKAI KÉRDÉSEK

Etika és jog az intenzív terápiában
Élő Gábor dr., Pénzes István dr. 1991

HORUS

Akhenaten fáraó betegsége
Jakobovits Antal dr., Jakobovits Ákos dr. 1997

In memoriam Lechner Károly
Szilárd János dr., Zallár Andor dr. 1999

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2003

BESZÁMOLÓK 2014

The combination therapy in lipidology
Márk, L., Császár, A. 1973

PROBLEMS OF EVERYDAY PRACTICE

Hypertension treatment and compliance
Rapi, J. 1979

CLINICAL STUDIES

The social background of small-for-gestational-age patients
Mészáros, Gy., Novák, T., Rigó, A., Nyári, T., Pál, A. 1985

MEDICALETHIC QUSTIONS

Ethics and law in intensive therapy
Élő, G., Pénzes, I. 1991

HORUS

Disease of the pharaoh Akhenaten
Jakobovits, A., Jakobovits, Á. 1997

In memoriam Károly Lechner
Szilárd, J., Zallár, A. 1999

FROM THE LITERATURE 2003

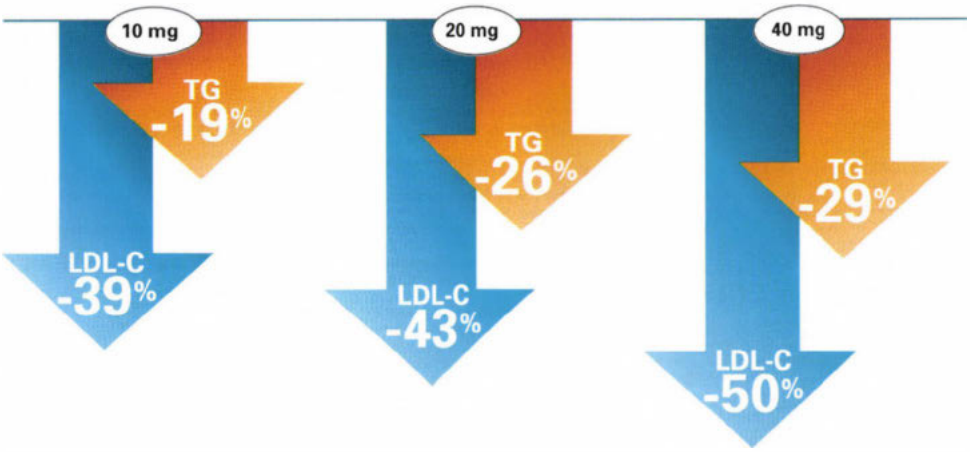
CONGRESS REPORTS 2014

SORTIS®

atorvastatin calcium

tablets

A teljes dózistartományban erélyes hatás a lipid paraméterekre[2]



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

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE[3]



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 Therapeut1998;3:119-124.
3. IMS National Prescription Audit: May 2001.

Pfizer

SORTIS
atorvastatin calcium
tablets

ATC: C10A A05

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

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

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akikben a transzaminázok értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázok értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át, jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tizszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin)együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szük terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén.
Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukoszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin,– a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: Digoxin és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazmakoncentrációját a steady-state folyamán kb. 20 %-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretiszteron és etinilösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.
Colestipol: colestipol és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25 %). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35 %-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombin idő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

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

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05
Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a triglyceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és leépítését. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás mélyrehatóan és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre. Egy dózishatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46 %), az LDL-koleszterin szintet (41-61 %), az apolipoprotein B-t (34-50 %) és a triglyceridszintet (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 heterozigota familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre. Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortaliási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok
Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12 % és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30 %. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≥98 %-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző ß-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányulókeringő gátlóaktivitás mintegy 70 %-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztaltakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20 %-kal magasabb a Cmax, és 10 %-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.
Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (Cmax kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg)- mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a ttkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy in vitro vizsgálat során -metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy in vivo vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

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

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

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

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

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Pfizer Kft., Budapest

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

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15.152/41/2001

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

SORT-2002/VII/42

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

A lipidcsökkentők alkalmazása kombinált terápiában

Márk László dr.[1] és Császár Albert dr.[2]

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat – Kardiológia, Gyula (osztályvezető főorvos: Katona András dr.)[1],
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Császár Albert dr.)[2]

Az ischaemiás szívbetegség prevenciójában az egyre alacsonyabbra tett koleszterin és triglicerid célértékek és a fokozott veszélyeztetettség-csökkentés elérésére való törekvés a lipidcsökkentő gyógyszerek egymással történő kombinációját veti fel. A kombináció szükségességét támasztja alá az is, hogy a monoterápiában alkalmazott lipidszintcsökkentő gyógyszerek dózisának emelésével a kedvező lipidmoduláló hatás csak mérsékelten fokozódik, ugyanakkor jelentősen nő a mellékhatások száma. A kombinált terápia gyakoribbá válása várható annak ellenére, hogy egyes, nem megfelelő indikációban megválasztott kombinációk sikertelensége elbizonytalanítja a gyakorló orvosokat. A szerzők összefoglaló közleményükben a szóba jöhető kombinációs lehetőségeket tekintik át. Elemzik a leggyakoribb lipideltérés, a magas koleszterin- és a magas trigliceridszint együttes előfordulása kapcsán szóba jövő fibrát-statin kombináció veszélyeit, és ezen kombináció szükségessége esetén elsőnek választandóként a mikronizált fenofibrát-fluvastatin alkalmazását ajánlják. A nikotinsavval és gyantával történő kiegészítések mellett szó esik a statinoknak és fibrátoknak egy új gyógyszerrel, a koleszterinfelszívódást gátló ezetimibe-bel történő kombinálásának lehetséges és nagyon ígéretes előnyeiről. A multidiszciplináris analízis során a glitazonok, a hormonpótló kezelés és a homociszteinszintcsökkentő szerek lipidcsökkentővel való kombinálásának lehetőségeit tárgyalják.

Kulcsszavak: lipidek, kombinált terápia, prevenció, statin, fibrát, ezetimibe

The combination therapy in lipidology. In the prevention of coronary heart disease the aim to achieve the target cholesterol and triglyceride levels and the maximal risk reduction leads to the combination of lipid lowering agents. The importance of the combination is supported by the fact that in monotherapy use of the high dose of the drugs, the lipid lowering effect is modest and the side effects are more frequent. The combined therapy is expected to be used more frequently despite the fact, that the unproperly applicated combination could have serious unfavourable effects. The authors review the advantages and drawbacks of the fibrate-statin combination, which could be used in the most frequent lipid abnormality, the high cholesterol and high triglyceride level, when the combination of micronized fenofibrate and fluvastatin is recommended. Beside the co-administration of other lipid lowering drugs (nicotin acid and resins), it is discussed the combination of statins and fibrates with a new, cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, a well tolerated drug with advantageus safety profile. Considering further metabolic risks the combination of lipid lowering drugs with glitazones, hormone replacement therapy, homocysteine reducting agents is as well highlighted.

Key words: lipids, combination therapy, prevention, statin, fibrate, ezetimibe

A lipidcsökkentő kezelés elterjedésének alapvető magyarázata, hogy a folyamatosan növekvő számú koszorúérbetegben a hypercholesterinaemia az egyik vezető tünet. Egyre több, a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek megfelelő adat van arra vonatkozóan, hogy a lipidszintek rendezése – nőkben és férfiakban, idősekben és fiatalokban, érbetegekben és érbetegségben nem szenvedőkben – túlélési haszonnal jár.

A klinikai végpontú vizsgálatok alapján vált nyilvánvalóvá az is, hogy a korábban normálisnak tartott koleszterin határértékeket alacsonyabban kell meghúzni. Így az amerikai National Cholesterol Education Program legújabb irányelvei (Adult Treatment Panel III) alapján készült egyik hazai ajánlás (7) szerint ismert koszorúérbetegekben a 4,5 mmol/l koleszterinérték elérése a cél. A lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegek nagyobb része nem éri el a szükséges célértékeket. *Pearson és mtsai* vizsgálatában az ISZB-s betegek csupán 18%-ának lipidszintjei felelnek meg az NCEP irányelveinek (33). Az Euroaspire II vizsgálat szerint kontinensünk elemzett országaiban a lipidszintcsökkentő kezelésben részesülő ISZB-sek 50%-a nem éri el a kívánt értéket (11).

Abban az esetben, ha az elkezdett lipidcsökkentő gyógyszer kezdő dózisával nem érjük el a kívánt hatást, két lehetőség áll előttünk. Emelhetjük a dózist, illetve kombinációs terápiát alkalmazhatunk. Az utóbbi alatt két különböző hatástani csoportba tartozó antilipidaemiás gyógyszer együttes adását értjük. A mindennapi orvosi gyakorlatban előszeretettel alkalmazunk kombinált terápiát, többek között a hypertonia kezelésében. A dózis emelésével egy gyógyszer mellékhatásai általában gyakoribbá válnak: ha az atorvastatin adagját 10 mg-ról 80 mg-ra emeljük, 4-szeresére, ha a simvastatin dózisát 40 mg-ról 80 mg-ra növeljük, 2,3-szorosára nő a betegekben a májműködést jellemző transzaminázszintek emelkedésének gyakorisága. Ugyanakkor elmondható az is,

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

hogy a statinok dózisának kétszeresére, háromszorosára emelésével az LDL-koleszterint csökkentő hatás nem többszöröződik, csak 6–12–18%-kal nő (The rule of 6) (17). A kombinált terápia során – jó esetben – csökken a mellékhatás előfordulása, a főhatás pedig összegződik (3).

Az *1. táblázatban* a lipidcsökkentő gyógyszerek kombinálását indokolttá tevő tényezőket, a kombinálás várható előnyeit és az ideális kombinálással szembeni elvárásokat foglaljuk össze.

1. táblázat: A kombinálás indokoltsága, előnyei és az ideális kombinálással szembeni elvárások

Mi teszi indokolttá a lipidcsökkentő gyógyszerek kombinálását?
- a kívánatos koleszterinszint célértékeinek folyamatos lejjebb vitele,
- a leggyakoribb dyslipidaemiaforma, a kombináltan emelkedett koleszterin- és triglicerid szint parallel befolyásolása,
- az agresszív kezelés jelentősen szélesebb mellékhatásprofilja,
- a mellékhatások miatt a betarthatóság és tolerálhatóság (compliance) csökkenése,
- a korábban elért 30–35%-os veszélyeztetettség-csökkentés progresszív meghaladása.

Mi várható a lipidcsökkentő kezelés esetében a kombinálástól?
- az LDL-csökkentő hatás maximalizálása,
- a VLDL-csökkentő hatás maximalizálása,
- a magas LDL- és alacsony HDL-koleszterin, emelkedett triglicerid egyszerre történő „javítása",
- a mellékhatások minimalizálása.

Mik az elvárások az ideális lipidcsökkentő kombinálással szemben?
- a lipidmetabolizmus különböző pontjain történő hatás,
- a statin vagy fibrát monoterápiánál erőteljesebb hatás a legfontosabb lipidparaméterekre (LDL-, HDL-koleszterin, triglicerid),
- ne fokozza a mellékhatásokat,
- ne csökkentse a compliance-t,
- ne legyen interakció az egyéb rizikófaktorok kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel,
- napi egyszeri alkalmazás.

A korábbi bizonytalanság után, az elmúlt évtized közepén gyakoribbá váltak az együttadásról szóló közlések. Magyarországon mindössze egy publikáció jelent meg (41). Félő ugyanakkor, hogy a cerivastatinnal kapcsolatos 2001-es évi események elbizonytalanítják az orvosokat.

Az irodalmi adatok szerint a betegek fele hagyja el a lipidcsökkentőt az első évben, és csak 25% szedi azt a második év után is (35). Ezen hátrányok feltehetően csökkenthetők megfelelően megválasztott kombinációval, amelyek lehetőségeit az alábbiakban tekintjük át.

Statin és epesavkötő gyanta együttes adása

Statinokat kombinálni lehet epesavkötő gyantával. Ez utóbbiak, annak ellenére, hogy már több, mint 3 évtizede forgalomban vannak, nem tartoznak a gyakran használt lipidcsökkentők közé. Magyarországon colestipol (Colestid) és cholestyramin (Questran) van forgalomban. Statinnal való kombinálásuk alacsony HDL-koleszterin-szint esetén mérlegelendő. Jelentősen csökkent HDL-koleszterin-szintnél (< 0,9 mmol/l) a nikotinsav az elsőnek kombinálandó szer a statin mellé, míg mérsékelten csökkent értéknél az epesavkötő gyanták. Ez utóbbi csoport adása nem ajánlott emelkedett trigliceridértéknél, mert annak mennyiségét növelhetik, bár ez a hatás az alkalmazás során csökken. Az epesavkötő gyanták az enterohepaticus körforgás megszakításával fejtik ki hatásukat a koleszterin intestinalis kiválasztásának fokozásával, a máj koleszterintartalmának csökkentésével. Az LDL-receptorok száma növekszik, és több koleszterin reabszorbeálódik a plazmából. A gyanták hosszú idejű alkalmazása megnöveli a máj HMG-CoA enzim aktivitását, ami a koleszterin szintézisét emeli, és a plazma koleszterinszintje a kiindulási értékhez közelít. Ennek kiküszöbölése céljából a gyanták statinnal való kombinálása kedvező hatású. A várható mellékhatások: gastrointestinalis distress-, obstipatio, más gyógyszerek csökkent felszívódása (a statinoké is), ugyanakkor a myopathia veszélye nem nő.

Egy harmadik fajta epesavkötő gyanta a colesevelam, mely 2000-ben került forgalomba az USA-ban. Ez egy 625 mg hatóanyagot tartalmazó filmtabletta (WelChol). Kémiai szerkezete a korábbi gyantákétól eltér, de hatásmechanizmusa azonos. Statinnal való kombinálása során jó eredmények születtek: 2,3 g colesevelam 8%-os, 3,8 g 16%-os, 10 mg simvastatin 26%-os, 20 mg 34%-os LDL- koleszterin-csökkenést ért el, 10 és 20 mg simvastatin 2,3 és 3,8 g colesevelammal egyaránt 42%-os LDL-koleszterinszint csökkenést eredményezett. A trigliceridszint mindkét colesevelam dózis adására 11%-kal nőtt, de ha ezeket 10 és 20 mg simvastatinnal kombinálták, egyaránt 12%-os csökkenés volt a hatás (21).

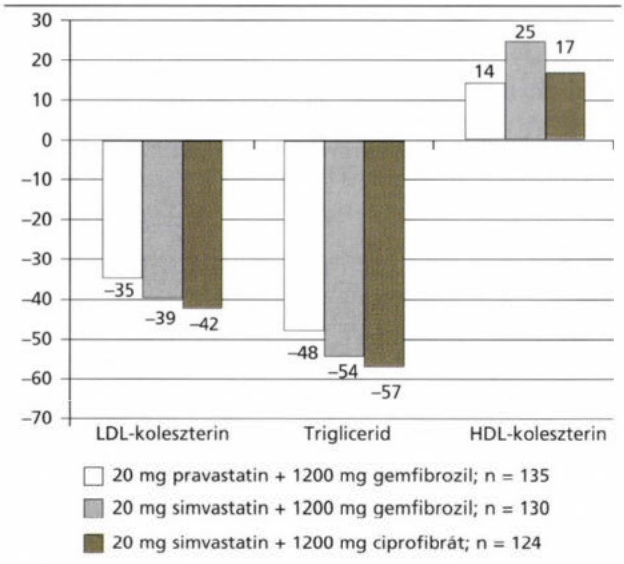
Statin és fibrát együttes adása

A mindennapos kezelés során a leggyakoribb lipideltérés az egyaránt emelkedett összkoleszterin- és trigliceridszint. A magas koleszterinszint legfontosabb gyógyszerei a statinok, a magas trigliceridszinté pedig a fibrátok. Ha nem sikerül a kívánt lipidszinteket elérni az elsőnek választott gyógyszercsoporttal, kézenfekvő a statin és fibrát kombinálása. Ennek veszélyes voltára már egy 1989-ből származó közlemény is figyelmeztet (16), de lipidcsökkentő kezelés következtében kialakult myopathiáról már 1968-ban írtak (23). A kombináció veszélyeiről szóló közlések a statin-fibrát együttadásának elterjedése után szaporodtak meg. Amíg korábban nem javasolták igazán a kombinálást, az elmúlt évtized közepén megszaporodtak az együttadás mellett szóló közlések. A cerivastatinnal kapcsolatos 2001-es évi rhabdomyolysis sorozat viszont hátráltató tényezője volt a kombinálásnak.

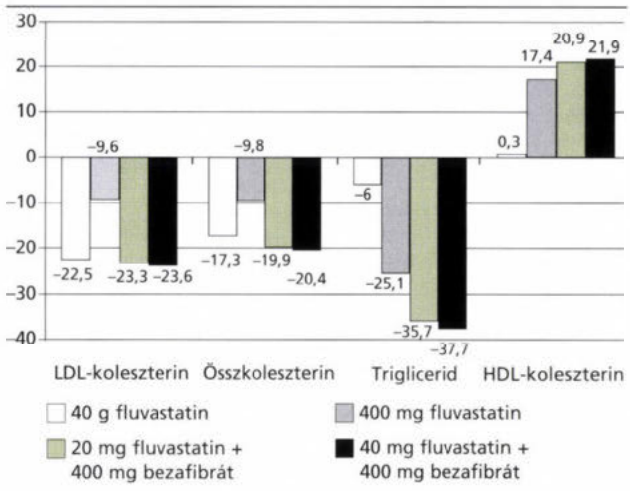
Tény, hogy a statin-fibrát kombináció a leghatékonyabb, és a legkedvezőbb hatású a lipidparaméterekre, miután mind a koleszterinszint, mind a trigliceridszint csökkentése és a HDL-koleszterin-szint emelése is direkt hatás következménye. Másrészt azonban ettől a kombinációtól várható a legtöbb myopathia és ritkán rhabdomyolysis. Kezdetben lovastatin és gemfibrozil együttes adásától a myopathia és a rhabdomyolysis előfordulását 5%-os gyakoriságúnak gondolták (34), de később a tapasztalatok bővülésével, 8 közlemény eredményeinek áttekintése alapján *Shepherd* ezt 1%-osra prognosztizálta (38). Egy új felmérés 0,12%-osnak írja le az izomkárosodás incidenciáját, melynek fellépési valószínűségét a magasabb életkor, a női nem, máj- vagy vesebetegség, diabetes mellitus, hypothyreosis, debilitás, műtét, trauma, túlzott alkoholfogyasztás és erős fizikai terhelés növeli (37).

A forgalomban levő statinok többsége (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) a citokróm CYP450 3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, s emiatt sok cardiovascularis és egyéb gyógyszerrel interferál. A fluvastatin a CYP450 2C9 rendszeren keresztül bomlik el, ami magyarázza, hogy ennek a szernek kevesebb a mellékhatása (31). A Magyarországon forgalomban nem levő pravastatin más módon kerül lebontásra.

Athyros és mtsai simvastatin + gemfibrozil, pravastatin + gemfibrozil, simvastatin + ciprofibrát kombinált kezelésének hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 29 hónapon át 420 familiáris kombinált hyperlipidaemiában szenvedő betegben (1). Eredményeiket az *1. ábrán* foglaljuk össze. Myopathia nem fordult elő, egy esetben észleltek kreatinkináz-emelkedést a simvastatin + gemfibrozil csoportban. A FACT tanulmányban (Fluvastatin Alone and in Combination Treatment Study) 333 ISZB-s, kevert hyperlipidaemiás beteget randomizálva kezeltek 24 héten át 40 mg fluvastatinnal vagy 400 mg bezafibráttal, illetve 20 mg fluvastatin + 400 mg bezafibrát,



1. ábra: Statin és fibrát együttes adásának hatékonysága és biztonságossága (Athyros után, 1)



2. ábra: Fluvastatin és bezafibrát adásának hatása kevert hyperlipidaemiában a FACT tanulmány alapján (a lipidszintek %-os változása a 24. hétnél) (Paucillo után, 32)

40 mg fluvastatin + 400 mg bezafibrát kombinációval (32). A *2. ábrán* a lipidértékek állása látható a különböző kombinációk hatására a 24. hétnél. Az SGOT és SGPT nem emelkedett a normális érték 3-szorosa, a kreatinkináz pedig a normális érték 4-szerese fölé.

Ellen a mtsa 80 kombinált hyperlipidaemiás betegben a 20 mg pravastatin vagy 10 mg simvastatin + 300 mg fenofibrát hatékonyságát vizsgálta 2 éven keresztül. Az LDL-koleszterin-szint 28,3%-kal, a triglicerid 40,8%-kal csökkent, a HDL-koleszterinszint 22,1%-kal nőtt. Két esetben (egy simvastatinos és egy pravastatinos betegben) volt 2000 IU/l feletti kreatinkináz-emelkedés és izomfájdalom, az egyik erős fizikai terhelés után (10).

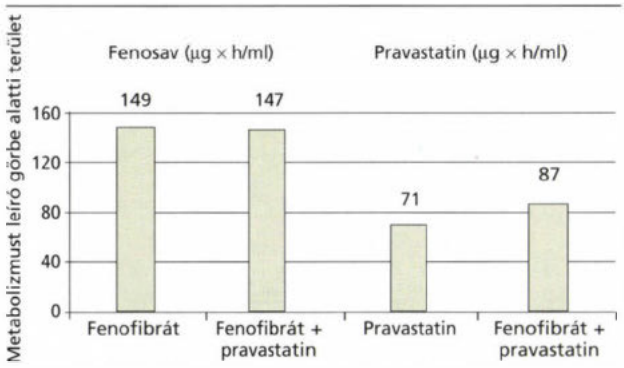
Farnier és mtsa a fluvastatin és a fenofibrát hatékonyságát vizsgálták 96 súlyos hypercholesterinaemiás betegben (12). Egy esetben kellett a kezelést megszakítani transzaminázemelkedés miatt, kreatinkináz-emelkedését nem észlelték. A kezelési csoportokat és az elért eredményeket az *2. táblázat* foglalja össze.

A statinok és a fibrátok együttes adásának hatását a szerek farmakokinetikájára sokat vizsgálták. A gemfibrozil kedvezőtlenül befolyásolja mind a lovastatin, mind a simvastatin metabolizmusát, a bezafibrát nem hat a lovastatinéra (2, 22). Nem volt interakció a pravastatin és a fenofibrát metabolizmusában (30), valamint a fluvastatin és a gemfibrozil

2. táblázat: A fluvastatin és fenofibrát hatékonyságának vizsgálata (n = 96) (12)

	Placebo + 200 mg feno (%)	20 mg fluva + 200 mg feno (%)	40 mg fluva + 200 mg feno (%)
Összko	–19	–27	–35
LDL-ko	–21	–32	–41
HDL-ko	+4	+14	+3
Triglicerid	–29	–39	–40
Apo AI	+5	+11	+4
ApoB	–15	–28	–34

ko = koleszterin; feno = fenofibrát; fluva = fluvastatin



3. ábra: Fenofibrát és pravastatin együttes adása: nincs interakció (Pan után, 30)

esetében (39). A *3. ábra* a fenofibrát és pravastatin külön-külön és együttes adásának hatását mutatja ezen szerek, ill. metabolitjaik vérszintjére. A vérszintek összehasonlítása az anyagcserét leíró görbe alatti terület nagyságának segítségével történt (30).

Mi legyen az álláspont a statin és fibrát együttes adásáról napjainkban? Kétségtelen, hogy a myopathia és rhabdomyolysis veszélye fennáll, de ez elég ritka ahhoz, hogy indokolt esetekben, jó együttműködési készségű betegben, a szokottnál gyakoribb laboratóriumi ellenőrzés mellett a kombinálást ne mérlegeljük. Javasoljuk szükséges esetben szakambulancia kompetenciájába átadni a kombináció eldöntését! A fibrátok közül a farmakokinetika és a klinikai tapasztalatok alapján a gemfibrozillal szemben a fenofibrátot kell előtérbe helyezni. A statinok közül az eddigi eredmények alapján elsősorban a fluvastatin kombinálása javasolt.

Statin és nikotinsav együttes adása

Ez a kombináció akkor jön szóba, ha a statin önmagában nem elegendő a triglicerid és a HDL-koleszterin célértékek elérésére. A várható mellékhatások flush, hyperglykaemia, hyperurikaemia, gastrointestinalis distress, hepatotoxicitás, myopathia. Ezek közül általában valamelyik mindig jelen van. A niacin kedvezőtlenül hat a cukoranyagcserére, bár a megállapítás jogosságát sokan vitatják. *Elam és mtsai* multicentrikus vizsgálata 125 diabeteses betegen nem talált kedvezőtlen glykaemiás hatást (9). Fontos hangsúlyozni, hogy a nálunk forgalmazott Olbetam esetében az említett mellékhatásokkal nem kell számolnunk.

A nikotinsav adásával elérhető lipidhatásokat *Jacobson* összefoglalója alapján mutatja be a *3. táblázat* (18).

A közelmúltban zárult le a niacin és simvastatin valamint antioxidánsok (E- és C-vitamin, béta-karotin, selenium) kombinált adását 160 alacsony HDL-koleszterinszintű ISZB-s betegben vizsgáló angiográfiás tanulmány (HDL Atherosclerosis Treatment Study, HATS). A niacin-simvastatin csoportban volt a legkedvezőbb a coronariaesemények számának csökkenése és a coronariasclerosis regressziója, ugyanakkor az antioxidánsok hozzáadása kedvezőtlenebbé tette ezeket az eredményeket, s természetesen a placebot kapott csoportban voltak a legrosszabbak (4). A lipidprofil oldaláról az eredményeket azzal magyarázzák, hogy az antioxidánsok a HDL-partikulumok méretét kedvezőtlenül befolyásolták, az azt szedők esetében nőtt a HDL2-koleszterin koncentrációja (6).

Statin vagy fibrát és koleszterinfelszívódást gátló gyógyszer együttes adása

A koleszterinfelszívódást gátló gyógyszerek egy új csoportot jelentenek a palettán. Ezek legelső képviselője az ezetimibe. Specifikusan gátolja a vékonybélben a biliaris és a táplálékkal bevitt koleszterin felszívódását. A szernek a glukuronizáció útján képződő aktív metabolitja részt vesz az enterohepaticus keringésben, és ismételten a vékonybélbe, hatásának helyére kerül, ahol a kefeszegély enterocytáiban gátolja a koleszterin felvételét (5). A szisztémás hatás minimális, a mellékhatások is elhanyagolhatók, így a szer kiválóan kombinálható. 10 mg-os tabletta formájában hozzáférhető. Statinokkal együtt adva nem változtatja meg azok farmakokinetikáját (19), és minden statinnal való kombinálása lehetséges. A *4. táblázat* az LDL-koleszterin-szintre kifejtett hatást mutatja be a különböző statinokkal együttes adás esetében. Megfigyelhető, hogy a 10 mg ezetimibe statinokhoz való hozzáadása az LDL-koleszterin-szint 16–18%-os csökkentésével ugyanazt jelenti, mint a statin dózisának 2–3-szorosára

3. táblázat: A statin-niacin kombináció lipidmoduláló hatása (18)

Study szerző, közlés éve	Statin, dózis mg/nap	Niacin forma, dózis, g/nap	LDL-ko Δ%	HDL-ko Δ%	Triglicerid Δ%
Davignon, 1994	pravastatin, 40	SR, 1,0–2,0	–41	+16	–35
Jacobson, 1994	fluvastatin, 20	IR, < 3,0	–40	+28	–30
Vacek, 1995	lovastatin, 20	SR, 1,2	–37	+2	–11
O'Keefe, 1995	pravastatin, 20	IR, 3,0	–25	+29	–42
Gardner, 1996	lovastatin, 20	IR, 1,5	–30	+27	–19
Pasternak, 1996	pravastatin, 40	SR, 1,5–3,0	+5	–3	–26
Stein, 1996	simvastatin, 10	SR, 1,5	–29	+31	–36
Kashyap, 2000	lovastatin, 40	ER, 0,5-2,0	–47	+30	–42

ER = extended-release; IR = immediate-release; SR = sustained-release; ko = koleszterin

4. táblázat: Ezetimibe és statin adásának hatása az LDL-koleszterin-szintre (19)

Statin	%-os LDL-koleszterin-csökkentő hatás		%-os különbség a mono- és kombinált terápia között
	statin monoterápia	statin + 10 mg ezetimibe	
Simvastatin 10 mg	34,9	51,9	17,0
Atorvastatin 10 mg	40,0	55,7	15,7
Lovastatin 10 mg	33,2	50,0	16,8
Fluvastatin 10/20 mg ×	12,8	32,0	19,2

× = a táblázatban monoterápiában 10 mg, kombinációban 20 mg hatása szerepel

emelése, anélkül, hogy a mellékhatások száma lényegesen emelkedne.

Az ezetimibe jól kombinálható fenofibráttal is. Együttes adáskor az LDL-koleszterin-szint 36%-kal, a triglicerid 32%-kal csökkent, ugyanakkor kedvezően hatott az LDL III. alfrakcióra, valamint az apolipoprotein C III koncentrációra is (20).

Glitazon és lipidcsökkentők együttes adása

A peroxiszómaproliferációt aktiváló receptorok (PPARs) a magreceptorok családjához tartoznak, amelyeket a zsírsavak és zsírsavmetabolitok aktiválnak. Részben ezeken keresztül szabályozódik a zsírsav- és a szénhidrát-metabolizmus. A fibrátok lipidcsökkentő hatása a PPARα, a glitazon antidiabeticus hatása PPARγ altípus révén érvényesül. A glitazon a cukoranyagcsere kedvező befolyásolása mellett a HDL-koleszterin-szintet is emeli, mely tulajdonsága alkalmassá teszi más lipidcsökkentőkkel való kombinálásra. Ez annál is inkább lehetséges, mert a CYP450 2C8 enzimrendszeren keresztül történő lebomlása kevéssé interferál a statinokkal (ezek a CYP450 3A4-en és 2C9-en metabolizálódnak) (28). Fibrátokkal történő együttes adásuk is lehetséges. A kombinálással kapcsolatban – új szerekről lévén szó – még kevés a tapasztalat.

Statin vagy fibrát és hormonpótló kezelés együttes alkalmazása

A hormonpótló kezelés (HPK) menopausában lévő nőkben került széles körben alkalmazásra, és a korábbi tapasztalatok alapján úgy tűnt, hogy kedvező cardiovascularis preventív hatása is van. A kedvező antilipidaemiás hatás miatt a HPK ajánlott volt magas LDL-koleszterinszintű postmenopausás nőkön.

A Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) vizsgálat 875 nőben vizsgálta ösztrogén és különböző progeszterondózisok lipidhatásait. Klinikai végpontok vizsgálata nem történt. Az LDL-koleszterin-szint 22%-kal csökkent, de a triglicerid-szint 20%-kal nőtt (40). Az együttes hatások felvetik, hogy a HPK kombinálható statinnal, illetve a triglicerid-szintet jelentősebben befolyásoló fibráttal is. Statin és HPK együttes alkalmazása kedvezően befolyásolta az LDL-koleszterin-szinten kívül az LDL oxidációját is (36).

Az 1998-ban publikált Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) megkérdőjelezte a HPK alkalmazásának kedvező cardiovascularis hatását annak ellenére, hogy a hormonpótlásnak 11%-os LDL-koleszterin-szint-csökkentő, és 10%-os HDL-koleszterin-szint-emelő hatása volt. A placebot kapó csoporttal szemben a hormonpótlás nem csökkentette a cardiovascularis események számát az egész megfigyelési időt tekintve. A HPK első évében a hormont szedők esetében több cardiovascularis esemény volt, mint a placebot szedő csoportban, míg a kezelés 4. és 5. évében pedig kevesebb. Ez a vizsgálat azt sugallja, hogy a HPK nem ajánlható az ISZB másodlagos megelőzésére, ugyanakkor megfelelő és folytatható kezelés olyan nőkben, akik már részesülnek ebben (15). Hasonló következtetés szűrhető le a Nurses' Health Study-ból, mely 2489 postmenopausalis, szívinfarktuson átesett, vagy ismert ISZB-s nő adatait gyűjtötte össze 1976 óta. Itt az egy évnél rövidebb időtartam alatt HPK-t kapó nők körében a recidív ISZB-események 25%-kal gyakrabban fordultak elő, a 2 éven túli hormonpótlás viszont szignifikánsan csökkentette azok számát (13). Az Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) vizsgálat ösztrogén és progeszteron adását vizsgálta angiográfiával igazolt coronariabetegségre. A kedvező LDL- és HDL-koleszterin-hatások ellenére nem tudtak változást igazolni az atherosclerosis progressziójára (14).

Az USA hivatalos fórumai (FDA) nem ajánlják a HPK-t lipidszintcsökkentésre és cardiovascularis prevencióra, és az AHA is levette az ISZB-prevencióra és -kezelésre javasolt gyógyszerek listájáról (29). Összefoglalva elmondható, hogy a HPK keresi a helyét a cardiovascularis prevenció területén. Ennek megtalálásában nagymértékben segíteni fog a néhány év múlva záródó Women's Health Initiative (WHI), mely nagyszámú, 50–79 éves nő bevonásával három különböző intervenciós forma hatását hivatott figyelni az emlő- és colorectalis carcinoma, valamint a csontfracturák és az ISZB megelőzésének vonatkozásában. Ennek keretében az egyik intervenciós kar a HPK, melyben 27 500 nő esetében folyik a kezelés (8). Addig is a HPK kedvező lipidmoduláló hatása ellenére, mivel ennek cardiovascularis végpontokra kifejtett kedvező hatása eddig nincs bizonyítva, postmenopausalis dyslipidaemiában a hormonpótlás mellé statin vagy fibrát hozzáadása szükséges.

Statin vagy fibrát és folsav, valamint B_6-, B_{12}-vitamin együttes adása

A folsav, B_6- és B_{12}-vitamin nem tartozik a lipidcsökkentő gyógyszerek közé, adásuk az ISZB egyik új, egyre fontosabb jelentőségűnek tartott rizikófaktorát, a magas homociszteinszintet csökkenti. Hazai vizsgálatban 9 mg folsav és 60 mg B_6-vitamin 3 hetes adása 26,5%-kal csökkentette a homociszteinszintet (26, 27). *Lobo és mtsai* különböző csoportokban 0,4, 1 és 5 mg folsav, valamint 12,5 mg B_6- és 0,5 mg B_{12}-vitamin adása mellett nem találtak szignifikáns különbséget a különböző dózisok hatása között, átlagosan 24–34%-os homociszteinszint-csökkentő hatást figyeltek meg 3 hónap alatt (24). Az AHA által ajánlott napi dózisok 0,4 mg folsav, 2 mg B_6- és 6 µg B_{12}-vitamin (25). A folsav, B_6- és B_{12}-vitamin jól kombinálhatók statinnal és fibráttal egyaránt, hiszen másként fejtik ki hatásukat, nem interferálnak velük. Fibráttal való együttadásuk azért is jótékony, mert kompenzálják a legtöbb fibrát adásával kiváltott homociszteinszint-emelkedést.

IRODALOM: 1. *Athyros, V. G., Papageorgou, A. A, Hatzikonstandinou, H. A. és mtsai:* Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidaemia. Am. J. Cardiol., 1997, *80,* 608-613. – 2. *Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT és mtsai:* Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. Clin. Pharmacol. Ther., 2000, *68,* 122-129. – 3. *Braunwald, E. (szerk.):* Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Vol, 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997, 847 old. – 4. *Brown, B. G., Zhao, X. Q., Chait, A. és mtsai:* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N. Engl. J. Med., 2001, *345,* 1583-1592. – 5. *Brown, W. V.:* Novel approaches to lipid lowering: What is on the horizon? Am. J. Cardiol., 2001, *87,* 23-27. – 6. *Cheung, M. C., Zhao, X. Q., Chait, A.:* Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol., 2001, *21,* 1320-1326. – 7. *Császár A:* Atherogen lipidanyagcsere zavarok kezelési elvei. Current Atherosclerosis Reports. Magyar nyelvű kiadás, 2001, *1,* 183-186. – 8. *Design of the Womens' Health Initiative clinical trial and observational study.* The Womens' Health Initiative Study Group. Control Clin. Trials, 1998, *19,* 61-109. – 9. *Elam, M. B., Hunninghake, D. B., Davis, K. B. és mtsai:* Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA, 2000, *284,* 1263-1270. – 10. *Ellen, R. L., McPhreson, R.:* Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. Am. J. Cardiol., 1998, *81,* 60B-65B. – 11. *Euroaspire II Study Group:* Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur. Heart J., 2001, *22,* 554-572. – 12. *Farnier, M., Dejanger, S.:* Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group. Am. J. Cardiol., 2000, *85,* 53-57. – 13. *Grodstein, F., Manson, J. E., Stampfer, M. J.:* Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. Ann. Intern. Med., 2001, *135,* 1-8. – 14. *Herrington, D. M., Reboussin, D. M., Brosnihan, K. B. és mtsai:* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 522-529. – 15. *Hulley, S., Grady, D., Bush, T. és mtsai:* Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA, 1998, *280,* 605-613. – 16. *Illingworth, D. R., Bacon, S.:* Influence of lovastatin plus gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation, 1989, *79,* 590-596. – 17. *Illingworth, D. R.:* Management of hypercholesterolemia. Med. Clin. North Am., 2000, *84,* 23-42. – 18. *Jacobson, T. A.:* Combination lipid-altering therapy: an emerging treatment paradigm for the 21st century. Curr. Atheroscler Rep., 2001, *3,* 373-382. – 19. *Kosoglou, T., Meyer, I., Musiol, B. és mtsai:* Pharmacokinetic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. Atherosclerosis, 2000, *151,* 135. Abstract. – 20. *Kosoglou, T., Guillame, M., Sun, S. és mtsai:* Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. Atherosclerosis, 2001, *2 (Suppl 2),* 38. Abstract. – 21. *Knapp, H. H., Schrott, H., Ma, P. és mtsai:* Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. Am. J. Med. 2001, *110,* 352-360. – 22. *Kyrklund, C., Backman, J. T., Kivisto, K. T. és mtsai:* Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrosil, but not by bezafibrate. Clin. Pharmacol. Ther., 2001, *69,* 340-345. – 23. *Langer, T., Levy, R. I.:* Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. N. Engl. J. Med., 1968, *279,* 856-858. – 24. *Lobo, A., Naso, A., Arheart, K. és mtsai:* Reduction of homocysteine levels in coronary artery diasease by low-dose folic acid combined with vitamin B_6 and B_{12}. Am. J. Cardiol., 1999, *83,* 821-825. – 25. *Malinow, M. R., Bostom, A. G., Krauss, R. M.:* Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation, 1999, 99, 178. – 26. *Márk I., Erdei F., Márki-Zay J. és mtsai:* A plazma homocysteinszint vizsgálata ischaemiás szívbetegekben. Orv. Hetil., 2001, *142,* 1611-1615. – 27. *Márk, L., Erdei, F., Márki-Zay, J. és mtsai:* Effect of folic acid and vitamin B_6 treatment on lipid and homocysteine levels in patients with coronary artery disease. Nutrition, 2002, *18,* 428-429. – 28. *Michalets, E. L.:* Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. Pharmacotherapy, 1998, *18,* 84-112. – 29. *Mitka, M.:* New advice for women patients about hormone therapy and the heart. JAMA, 2001, *286,* 907. – 30. *Pan, W. J., Gustavson, L. E., Achari, R. és mtsai:* Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol., 2000, *40,* 326-323. – 31. *Paragh Gy., Balogh Z.:* A citokróm rendszer szerepe a statinok metabolizmusában. Táplálkozás, allergia, diéta, 1998, *3,* 12-16. – 32. *Pauciullo, P., Borgnino, C., Paoletti, R. és mtsai:* Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). Atherosclerosis, 2000, *150,* 429-436. – 33. *Pearson, T. A., Laurora, I., Chu, H. és mtsa:* The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch. Intern. Med., 2000, *160,* 459-467. – 34. *Pierce, L. R., Wysowski, D. K., Gross, T. P.:* Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. JAMA, 1990, *264,* 71-75. – 35. *Roberts, W. C.:* The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. Am. J. Cardiol., 1996, *78,* 377-378. – 36. *Seeger, H., Wallwiener, D., Mueck, A. O.:* Additive antioxidative effect of hormone replacement therapy combined with a statin. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2000, *27,* 179-181. – 37. *Shek, A., Ferril, M. J.:* Statin-fibrate combination therapy. Ann. Pharmacother, 2001, *35,* 908-917. – 38. *Shepherd, J.:* Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. Eur. Heart J., 1995, *16,* 5-13. – 39. *Spence, J. D., Munoz, C. E., Hendricks, L. és mtsai:* Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin with gemfibrozil. Am. J. Cardiol., 1995, *76,* 80A-83A. – 40. *The Writing Group for PEPI Trial:* Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA, 1995, *273,* 199-208. – 41. *Tóth J. P., Őze B.:* Enzimgátló és fibrát kombinációja a dyslipidaemiák gyógyszeres kezelésében. Gyógyszereink, 1996, *46,* S13-S17.

(Márk László dr., *Gyula*, Pf. 46. 5701)

Hypertoniakezelés és betegcompliance

Rapi Judit dr.

Bugát Pál Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Gyöngyös (osztályvezető főorvos: Győri Imre dr.)

A krónikus betegségek, így a hypertonia kezelésében is igen fontos a jó betegcompliance kialakítása. A terápia sikertelenségének oka legtöbbször a beteg, aki nincs tisztában betegségével, egészségesnek érzi magát, ezért nem fordul orvoshoz, vagy abbahagyja a gyógyszerszedést. A rossz compliance oka lehet az orvos is, aki nem fordít elegendő időt és energiát betegére. Ritkábban a gyógyszerek mellékhatása miatt szakad félbe a terápia. A szerző osztályán az elmúlt évben 100 hypertoniás beteget kérdőív segítségével kérdeztek meg gyógyszerszedési szokásairól, a hypertoniával kapcsolatos ismereteiről. A válaszokból kiderült, hogy a betegek egyharmada rendszertelenül szedi gyógyszereit. A betegeknek kevesebb, mint fele éri el a normotenziót. A több éve kezelt hypertoniás betegek nagy része nem ismeri a vérnyomás célértéket, a hypertonia lehetséges szövődményeit, a kezelés célját. Gyakran gyógyszerei nevét sem tudja. A compliance összetett, bonyolult probléma. Javulást eredményezhet a betegek gyakori oktatása, az otthoni vérnyomásmérés tanítása, ismeretterjesztő kiadványok számának növelése, az orvosok folyamatos továbbképzése, túlterhelésük csökkentése, a gyógyszeres kezelés szabályainak betartása, a modern, hosszú hatású szerek alkalmazása. Fontos lenne már gyermekkorban elkezdeni az egészséges életmódra történő oktatást.

Kulcsszavak: hypertonia, compliance, statisztikai felmérés

Hypertension treatment and compliance of patient. In the treatment of chronic disease like hypertension it is very important to achieve good patient compliance. One third of the patients however takes his medicament unregularly. The failure of the treatment is usually caused by the patient, who is not aware of his illness, he feels healthy that's why he does not go to see the doctor or he stops taking the medicine. The cause of bad compliance can also be the doctor who does not spend enough time and energy on his patients. Rarely the therapy is broken off because of the side effects of the medication. In the last year 100 patients with hypertension were asked with help of a questionnaire about their drug-taking habits and their knowledge about hypertension. From the answers we found out that one third of the patients takes his drugs unregularly. Less than half of the patients reaches the normotension. Most of the patients who have been treated for many years do not know the goal blood pressure, the possible complications of hypertension, the goal of the treatment. Often they do not even know the name of their medicine. Compliance is a complicated problem. Improvement could be reached by regular teaching of the patients, by teaching the patients how to measure blood pressure at home, by increasing the number of educational publications, by regular training of the doctors, by keeping the rules of the treatment, by using modern and long-term effective drugs. It would be important to start with teaching the healthy way of living already at a young age.

Key words: hypertension, compliance, statistical survey

Magyarországon évek óta a cardiovascularis megbetegedések vezetik a morbiditási-mortalitási statisztikát. A szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában pedig az egyik legfontosabb tényező a hypertonia. Hazánkban a felnőtt lakosság mintegy 20%-a hypertoniás, így érthető, hogy a hypertonia kezelésének milyen nagy jelentősége van.

A sokat idézett Framingham-tanulmány és számos nagy epidemiológiai vizsgálat alapján ma már tudjuk, hogy a 140/90 Hgmm az a tenzióérték, ami fölött ugrásszerűen megnő a cardiovascularis betegségek kockázata. *Farsang* adatai szerint Magyarországon a kezelt hypertoniások 23–27%-ánál érik el a 140/90 Hgmm alatti értéket (5). Az 1997-es JNC VI. valamint a Magyar Hypertonia Társaság 2001-es ajánlása azonban már a 120/80 Hgmm alatti értéket jelöli meg optimális vérnyomásértékként. Az igen nagy beteglétszámmal történt HOT-vizsgálat is azt bizonyította, hogy az életminőség annál nagyobb mértékben javult, minél alacsonyabb diastolés értéket értek el a 80–90 Hgmm-es tartományban a betegek kezelése során (6). Az elmúlt években számos hatékony, jó mellékhatás-profillal rendelkező vérnyomáscsökkentő szer került forgalomba. A kezelésben várt eredmény mégis elmaradt a várakozásoktól.

Az Egyesült Államokban 1999-ben a hypertonia teljes kezelési költsége 37,2 milliárd dollár volt, ebből a gyógyszerek ára 9 milliárd dollárt tett ki (1). Nem mindegy tehát, hogy milyen gyógyszereket választunk a hypertoniás betegek kezeléséhez. A gyógyszerválasztáson kívül természetesen számos oka lehet még a kezelés sikertelenségének. A klini-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

kusok nagy része a rossz betegcompliance-t teszi felelőssé a kezelhetetlennek tűnő hypertoniák jelentős részében.

Compliance

Valamennyi krónikus betegség, így a hypertonia kezelése során is a sikeresség alapfeltétele a jó betegcompliance. A compliance definíciója még ma sem teljesen egységes. Vitatható, hogy mikor tekinthetjük megfelelőnek a compliance-t, ha a beteg valamennyi tablettát beszedte, vagy elegendő egy adott százalék teljesítése? Beletartozik-e a compliance-ba a beszedett tabletták számán kívül az is, hogy betartotta-e a beteg a gyógyszereléshez tartozó egyéb utasításokat is (például: éhgyomorra vagy étkezés közben, kevés folyadékkal vagy sokkal vegye be gyógyszerét). A témával foglalkozó szerzők egy része szívesebben használja a „compliance" helyett az „adherence" kifejezést, mely a passzív engedelmes magatartással szemben az előírásokhoz való szoros ragaszkodás melletti aktív magatartást jelenti. Az irodalomban azonban többnyire mindkét terminust azonos értelemben használják (9).

Az általában elfogadott álláspont szerint jó compliance-nak tekintjük azt, ha a beteg a tabletták 80%-át beszedte. Az elmúlt évek során számos módszerrel próbálkoztak a compliance javításán, az intervenciós vizsgálatoktól az elektronikus monitorozó rendszereken keresztül az otthoni vérnyomás-ellenőrzésekig, a siker mégsem teljes.

A compliance-probléma rendkívül összetett és bonyolult. Van azonban néhány alapvető tényező, amely – bár szorosan kapcsolódik egymáshoz – mégis kiemelhető a témakörből. Az alábbiakban megpróbálom külön-külön elemezni az általam legfontosabbaknak vélt összetevőket, nevezetesen a beteg, az orvos, a társadalmi összefogás és a kezelésre alkalmazott gyógyszer ez irányú főbb vonatkozásait.

A beteg

Aktív résztvevője kell, hogy legyen saját kezelésének. A kezelt betegek jelentős százaléka azonban félegy év elteltével abbahagyja a gyógyszerszedést még akkor is, ha tudja, hogy szednie kellene a vérnyomáscsökkentőket. A gyógyszerszedés felfüggesztésének leggyakoribb okai a következők lehetnek:

1. A hypertoniás betegek legtöbbje panaszmentes, egészségesnek érzi magát, ezért nehezen, vagy egyáltalán nem fogadja el, hogy élete végéig egy, vagy többféle gyógyszert kell szednie.

2. Túl gyorsan csökkentettük a beteg vérnyomását, ezért a beteg akkor kezd panaszos lenni, amikor normalizálódott a vérnyomása, rossz közérzetéért a kezelést és a beszedett gyógyszereket okolja. Ezért is nagyon fontos, hogy a kezelés során a beteg életminősége ne romoljon. A modern, tartós hatású szerek mellett az életminőség (quality of life: QOL) változatlan marad, vagy inkább javul. *Caro és munkatársai* 1989 és 1994 között antihypertensiv kezelésben részesülő betegeknél a terápián maradás arányát vizsgálták, és azt tapasztalták, hogy négy és fél év elteltével a betegek 47%-a szedte az eredetileg felírt készítményt (4).

3. Vérnyomása stabilizálódott, és úgy gondolja, ezzel a kezelés befejeződött.

4. A beteg türelmetlen, ha néhány napos gyógyszerszedés nem azt az eredményt hozza, amit várt, a szert hatástalannak minősíti és abbahagyja szedését.

5. Nem ismeri pontosan a kezelés célját. Nem tartja saját vérnyomását magasnak (sokszor még mindig az életkorukhoz viszonyítják az ideális vérnyomásértéket), nem ért egyet a kezelés szükségességével.

6. Valódi gyógyszermellékhatás miatt, ami szerencsére legtöbbször enyhe, múló jellegű, de a beteget megrémíti, és nem meri folytatni a tabletta szedését (8).

7. Ritkán, de előfordulhat életmódi problémák vagy okok miatt is, például sok reprezentációs kötelezettséggel járó munkakörben, potenciaproblémáktól való félelem, esetleg rossz szociális körülmények (hajléktalanok, egyedülálló idős beteg) miatt (7).

Ha végiggondoljuk a fenti okokat, egy dolog biztosan eszünkbe jut a felsorolásból, és ez az orvos szerepe a compliance-problémában. A következő vizsgálódásra szánt tényező: az orvos. Sokszor hangsúlyozzuk a jó orvos-beteg kapcsolat fontosságát. A hypertonia olyan betegség, ami nem kezelhető eredményesen kölcsönös bizalom és jó együttműködés nélkül.

Az orvos

1. Nem magyarázza el a betegnek, hogy panaszmentessége ellenére élete végéig gyógyszert kell szednie, mert túl sokan várnak még a rendelőben, mert éppen rohannia kell egy sürgős hívás miatt, mert nem tulajdonít jelentőséget annak, hogy már a kezelés elindításakor célszerű a beteggel bizonyos dolgokat megbeszélni.

2. Egyszerre túl nagy dózissal indítja a kezelést, ami hirtelen nagy vérnyomáscsökkenést eredményez, és az addig panaszmentes beteget panaszossá teszi.

3. Ma is találkozunk még (szerencsére egyre ritkábban) olyan gyakorlattal, hogy a beteg az orvos jóváhagyásával, esetleg az orvos utasítására hagyja abba a vérnyomáscsökkentők szedését azért, mert már hosszú hónapok óta normális tartományban van a vérnyomása.

4. Nem megfelelően, a betegre szabva történik meg az antihypertensiv szer kiválasztása, ezért a szer hatása elmaradhat a várakozástól, illetve a hosszú hatású készítmények esetén az orvos nem magyarázza el a betegnek, hogy ne várjon azonnali hatást.

Legyen türelemmel néhány napig. Nem tudatosítják a betegben, hogy a gyógyszeres kezelés célja nem csupán a vérnyomás számszerű csökkentése, hanem a célvérnyomásérték elérése, ami heteket, néha több hónapot is igénybe vesz. Türelmet igényel a betegtől, az orvostól egyaránt.

5. Nem tájékoztatja a beteget a hypertonia kezelésének fontosságáról, a lehetséges későbbi szövődményekről, arra gondolva, hogy ma már mindenki igen tájékozott ebben a témában.

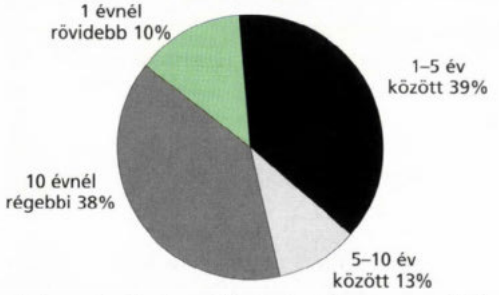
6. Nem magyarázza el a gyógyszerszedés megkezdésekor, hogy vannak olyan tünetek, amelyek jelentkezhetnek a gyógyszerszedés mellett (például enyhe kipirulás, szájszárazság stb.), és fokozatosan csökkenni fognak, nem kell a gyógyszer szedését felfüggeszteni miattuk.

A társadalmi összefogás

A média sokat ronthat, illetve javíthat a helyzeten. Az utóbbi években jelentős javulás észlelhető, több riport, beszélgetés elhangzott hypertonia témakörben, úgy érzem, mégsem elegendő. Fontosnak tartanám, hogy nagyobb rendszerességgel hívják fel a lakosság figyelmet a „néma gyilkosra", hogy megfelelő mennyiségű ismeretterjesztő kiadvány és szóróanyag álljon rendelkezésre. Hasznos és eredményes lehet hypertoniaklubok szervezése is.

A szedésre szánt vérnyomáscsökkentő gyógyszer

A compliance szempontjából meghatározó az is, hogy mennyire hatékony az alkalmazott készítmény, milyen mellékhatás-profillal rendelkezik, naponta hányszor kell a betegnek szednie, és mennyit kell fizetni érte. Az utóbbi években a vérnyomáscsökkentő szerekből igen nagy választék áll a kezelőorvos rendelkezésére. Ha tehát az orvos kellő gondossággal, a beteget alaposan kikérdezve, a kísérőbetegségeket figyelembe véve választja ki a kezelésre szánt gyógyszert, akkor igen kicsi az esély arra, hogy a beteg a gyógyszerszedés abbahagyására kényszerüljön életminőségének romlása, vagy egyéb más fentebb részletezett okok miatt.



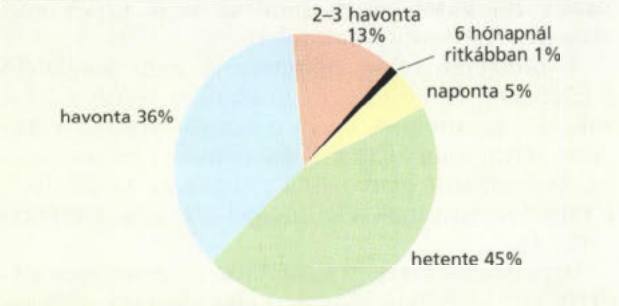
1. ábra: A hypertonia fennállásának időtartama saját beteganyagunkban

A probléma tehát összetett. A nem megfelelő compliance felderítése és különösen befolyásolása sok időt és türelmet kíván a kezelőorvostól. A hypertoniával kapcsolatos közlemények többsége külön fejezetben foglalkozik a compliance kérdésével, hangsúlyozva annak jelentőségét a terápia sikerében (10, 11).

Hypertoniás beteganyagunkban a compliance felderítésére kérdőíves módszert alkalmaztunk. Egy saját összeállítású, 16 kérdésből álló kérdőív kitöltésére kértünk meg 100 kezelt hypertoniás beteget. A kérdőív a következő kérdéseket tartalmazta:

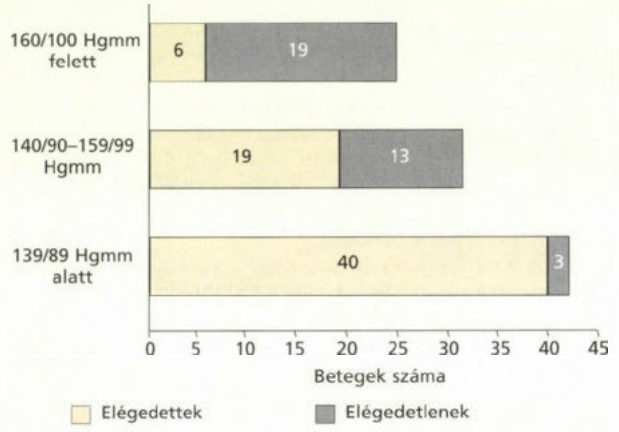
1. Életkor: év
2. Nem: férfi nő
3. Hány éve kezelik magas vérnyomás miatt? év
4. Hányféle gyógyszert szed?
5. Milyen gyakran méreti a vérnyomását?
   naponta hetente havonta 3 havonta
   6 havonta 6 hónapnál ritkábban
6. Legutolsó vérnyomásértéke? / Hgmm
7. Elégedett a jelenlegi vérnyomásértékével? Igen Nem
8. Dohányzik? Igen Nem
9. Fogyaszt-e rendszeresen alkoholt? Igen Nem
10. Mit gondol, meddig kell a vérnyomáscsökkentő gyógyszereit szedni?
    a) Amíg nem normalizálódik a vérnyomásom
    b) Életem végéig
    c) Nem tudom, majd az orvosom megmondja
11. Okoz-e panaszt Önnek a magas vérnyomás?
    Igen Nem
12. Elmagyarázták-e már Önnek valaha, hogy miért kell a magas vérnyomást kezelni? Igen Nem
13. Előfordul-e, hogy nem veszi be a vérnyomáscsökkentő gyógyszerét? Nem Ritkán Gyakran
14. Ha előfordul, akkor annak mi az oka?
    a) Elfelejtem bevenni
    b) Amióta szedem, rosszabb a közérzetem
    c) Megunom szedni, időnként szünetet tartok
15. Van-e otthon vérnyomásmérő készüléke? Igen Nem
16. Ha nincs, szívesen használna-e? Igen Nem

A kérdőív nyilvánvalóan nem teljes, számos más kérdés is szerepelhetne rajta, néhány érdekességre mégis felhívta a figyelmet a statisztikai feldolgozás során. A felmérésben 100 beteg vett részt a hypertonia-szakrendelésre, illetve osztályunk fekvőbeteg-részlegére való beérkezés sorrendjében. A betegek közül 32 férfi (átlagos életkoruk 46,4 év) és 68 nő (átlagos életkoruk 57,8 év) volt. A hypertonia fennállásának időtartama szerinti megoszlás a következőképpen alakult. Egy évnél rövidebb ideje kezeltek 10 beteget, 1 és 5 év között 39, 5 és 10 év között 13, 10 évnél régebben 38 beteget *(1. ábra)*. Húsz beteg részesült monoterápiában, 28 kétféle, 29 háromféle vérnyomáscsökkentőt szedett, 4 vagy ennél többféle antihypertensiv gyógyszert 23 beteg kapott. A 100 betegből 22 dohányzott és mindössze 3 beteg ismert el rendszeres alkoholfogyasztást. A betegek általában rendszeresen, megfelelő időközökben ellenőrzik, illetve ellenőriztetik vérnyomásukat. Öt beteg naponta, 45 hetente, 36 havonta, 13 beteg 2–3 havonta ellenőrizteti tenzióját. Mindössze 1 beteg volt, aki félévente egyszer méretett vérnyomást *(2. ábra)*.



2. ábra: Vérnyomásmérések gyakorisága

Nagyon érdekes azonban az, hogy hogyan vélekednek a betegek a saját vérnyomásértékeikről. Ilyen szempontból 3 csoportba soroltuk a betegeket. 139/89 Hgmm vagy az alatti tenziója volt 43 betegnek, és közülük 3 beteg ezzel az értékkel is elégedetlen volt. 140/90–159/99 Hgmm közötti értékei 32 betegnek voltak, és 19-en elégedettek voltak a vérnyomásukkal, csak 13-an gondolták úgy, hogy jobb lenne alacsonyabb érték. 160/100 Hgmm vagy e fölötti értéke 25 betegnek volt, és sajnos 6 beteg ezzel az értékkel is maximálisan elégedettnek bizonyult *(3. ábra)*. 62 betegnek okoz valamilyen panaszt hypertoniája.



3. ábra: A betegek vérnyomásérték és megelégedettség szerinti megoszlása

Megoszlottak a vélemények arra vonatkozóan is, hogy vajon meddig kell gyógyszerrel kezelni a vérnyomást. Mindössze 44 beteg válaszolta azt, hogy élete végéig. Tizenegy úgy gondolta, hogy ha eléri a normális vérnyomásértéket, akkor befejezheti a gyógyszerszedést, és 45 beteg vélte úgy, hogy a kezelőorvos fogja meghatározni, meddig tartson a gyógyszeres kezelés. Ennek ellenére 79 beteg állította, hogy betegségéről felvilágosították, részletesen elmagyarázták neki azt is, miért és meddig van szükség gyógyszerszedésre. A megkérdezett 100 betegből 32 ismerte el, hogy hosszabb-rövidebb időre ki szokta hagyni a gyógyszereit. Négy beteg közérzetének romlása miatt, 2 beteg időnként megunja a naponkénti gyógyszerszedést, és önkényesen szüneteket iktat be, 26 beteg viszont csak 1–1 alkalommal nem veszi be a gyógyszert, feledékenység miatt.

A kérdőívek értékeléséből, úgy gondolom, két dolgot érdemes kiemelni. Az egyik az, hogy a betegek jelentős része a mai napig nincs tisztában betegsége lényegével és az ehhez kapcsolódó feladatokkal. A másik pedig az a tény, hogy a betegek körülbelül egyharmada rendszertelenül szedi a gyógyszerét.

Mi lehet a megoldás? A válasz nem egyszerű. A következő módszerekkel próbálkoztunk:

1. Minden kitöltött kérdőívet a beteggel együtt kiértékeltünk.

A rossz válaszokat megbeszéltük. Így azonnal pótolni tudtuk az elmaradt betegtájékoztatást, illetve újra hangsúlyozhattuk a kezelés fontosságát, célját, a gyógyszer kihagyásának veszélyeit. Megbeszéltük, miért fontos a rendszeres ellenőrzés, milyen időszakos vizsgálatokra van szükség (laboratóriumi, fundus, EKG stb.), és a gyógyszerszedés mellett a nem gyógyszeres kezelés lehetőségeiről is tájékoztattuk a betegeket. Betegtájékoztató füzeteket, szórólapokat adtunk, hogy a gyógyszeres kezelés mellett minél jobban ki tudjuk használni a nem gyógyszeres kezelés nyújtotta lehetőségeket is. Majd 2 hónap elteltével a betegeket ismételten megkérdeztük, de most már csak a gyógyszerszedésre vonatkozó kérdéseket kaptak. A gyógyszerbevétel akaraton kívüli elfelejtése azonban továbbra is olyan tényező maradt, amit betegfelvilágosítással önmagában megoldani nem lehet. Valószínűsíthetően minél többször emlékeztetjük a beteget, hogy ne hagyja ki a gyógyszereit, hogy bizonyos szerek hirtelen kihagyásából komoly problémák lehetnek, annál kevésbé fog megfeledkezni róla. Tökéletes eredményt azonban nem érhetünk el ezzel a módszerrel.

2. Ideális megoldás lehetne az elfelejtett tabletták-ra a Tensiocare rendszer alkalmazása.

A készülék használatával a beteg valódi részesévé válik kezelésének, a gyógyszer bevételére figyelmeztető kiegészítő készülékkel pedig megszüntethető a tabletták véletlen kihagyása. Így valóban elkerülhető az a hiba, hogy az orvos a gyógyszerek számát, vagy dózisát emeli a mért vérnyomásértékek alapján, miközben pusztán arról van szó, hogy a beteg nem megfelelően szedi az előírt gyógyszereket, ezért vannak magasabb értékei. A módszer hátránya, hogy az idősebb korosztály idegenkedik a készülékektől, fél a beüzemelés és a használat technikai részétől.

3. A felmérés szerint betegeink 62%-a rendelkezik saját vérnyomásmérővel. Őket rendszeresen oktatjuk az önvérnyomásmérés szabályaira, a vérnyomásmérő helyes használatára. Az otthon mért értékeket egy külön füzetbe feljegyeztetjük, és vizitek során együtt elemezzük.

A különböző módszereket együtt alkalmazva is mindössze 8%-kal javult a terápiás compliance. Ennek eredményeként további 3 beteg vérnyomása elérte a célértéket, 5 betegé jelentősen csökkent.

Következtetések

A hypertonia sikeres kezelésének, a jó vérnyomáskontroll elérésének elengedhetetlen feltétele a jó betegcompliance. A terápia sikertelenségéért viszont csaknem mindig az egészségügyet és az orvost hibáz-

tatják. A betegek együttműködési készségéről többnyire felületes ismereteink vannak.

Arnold és munkatársai 1977-ben 420 családorvosi praxisban vizsgálták a hypertoniás betegek együttműködési készségét, és azt találták, hogy megfelelő gondozás és pontos kezelés ellenére csak a betegek egyharmada érte el a normotensiót (2).

A gyakori terápiaváltás, a be nem szedett tabletták ára is beletartozik a hypertonia kezelési költségeibe. A kezeletlen, vagy nem kellő hatékonysággal kezelt vérnyomás okozta célszervkárosodások és szövődmények kezelése pedig hatalmas összegeket emészt fel, óriási terhet róva az illető ország egészségügyére.

Ma már lehetőségünk van arra, hogy különféle modern, hosszú hatású, napi egyszer alkalmazható, jó mellékhatásprofillal rendelkező vérnyomáscsökkentőket alkalmazzuk a kezelésben. Ezen szerek mellett a hypertoniás betegek életminősége nem változik, vagy inkább javul. Emellett azonban elengedhetetlen a betegek állandó tájékoztatása, részletes és türelmes felvilágosítása betegségükről. Az otthoni vérnyomás-ellenőrzésnek bizonyítottan haszna van. Azoknál a betegeknél fordul elő legritkábban a gyógyszer kihagyása, akik naponta ellenőrzik vérnyomásukat (3). Tudniuk kell a kezeletlen hypertonia várható következményeiről is.

A betegek mellett azonban elengedhetetlen a gyakorló orvosok folyamatos képzése is. Hiába a rendszeresen kiadott terápiás útmutatások segítsége, a továbbképzési lehetőségek, a szakirodalom egyre szélesebb körben való hozzáférhetősége, ha nem élünk a lehetőségekkel. Megengedhetetlen, hogy a nagyszámú betegért felelős orvosok még ma is rövid hatású, számos mellékhatással rendelkező szerekkel kezeljenek betegeket, és a megjelenő panaszok miatt a szereket aluldozírozva, messze elmaradjanak a célvérnyomásértékektől. Kiemelhető még a társadalom felelőssége. Az egészséges életmódra, a helyes táplálkozásra, a rendszeres testmozgásra való nevelést már gyermekkorban el kell kezdeni.

Mindezen tényezők javításával növelhető a betegek terápiás együttműködése, annak reményében, hogy a jó vérnyomáskontroll hozzásegíthet a szív- és érrendszeri megbetegedések és az általuk okozott halálozások számának csökkenéséhez.

IRODALOM: 1. American Heart Association http://www.americanheart.org. July. – 2. *Arnold, Cs., Tamás, F.:* Hypertoniás betegek együttműködési készségének vizsgálata 420 praxisban. Magyar compliance-vizsgálat. Hypertonia és Nephrologia, 2001, *5*, 30-37. – 3. *Ashida, T., Sugiyam, T., Okuno, S. és mtsai:* Relationship between blood pressure measurement and medication adherence and name recognition of antihypertensive drugs. Hypertens. Res., 2000, *23*, 21-24. – 4. *Caro, J. J., Seckman, J. L., Salos, M. és mtsai:* Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. Con J. Med. Assoc., 1999, *160*, 41-46. – 5. *Farsang, Cs.:* A klinikai hypertonia kézikönyve Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2000, 515-517. old. – 6. *Hansson, L., Zanchetti, A., Cruthers, S.G. for the HOT Study Group:* Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet, 1998, *351*, 1755-1762. – 7. *Hill, M. N., Bone, L. R., Kim, M. T. és mtsai:* Barriers to hypertension care and control in young urban black men. Am. J. Hypertens., 1999, *12*, 951-958. – 8. *Jones, J. K.:* Discontinuation of and change in treatment after start new courses of antihypertensive drugs: A study of a United Kingdom. Br. Med. J., 1995, *311*, 193-195. – 9. *Kaplan, N. M.:* Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1994, 195-197. old. – 10. *Monnier-Vehier, C., Berraud, C., Carré, A. és mtsai:* Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. Am. J. Hypertens., 1998, *11*, 478-486. – 11. *Waeber, D., Vetter, W., Darioli, R. és mtsai:* Improved blood pressure control by monitoring adherence with antihypertensive therapy. Int. J. Clin. Pract., 1999, *53*, 37-38.

(Rapi Judit dr., *Gyöngyös*, Pf. 77. 3201)
e-mail: rapi@mailbox.hu)

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. Közép-Európa egyik vezető gyógyszerkutató, termelő- és értékesítő vállalata, klinikai farmakológiai és fejlesztési osztályára

EGIS

KUTATÓORVOS

munkatársat keres.

Feladatok:
- termékfejlesztési témajavaslatok orvosszakmai részének elkészítése,
- az EGIS készítmények magyar nyelvű alkalmazási előírásainak és betegtájékoztatóinak 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 gyógyszertani ismeretek bővítési lehetőségét, szakmai továbbképzést, a klinikai farmakológia elsajátítását, barátságos, nyugodt munkahelyi légkört kínálunk.

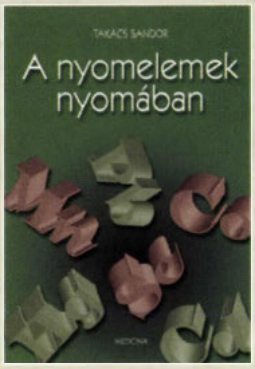
Jelentkezni szakmai önéletrajz megküldésével, az alábbi címen lehet:
EGIS Gyógyszergyár Rt.,
személyzeti és oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.,
fax: 06-1/260-7433, e-mail: hr2@egis.hu

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



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

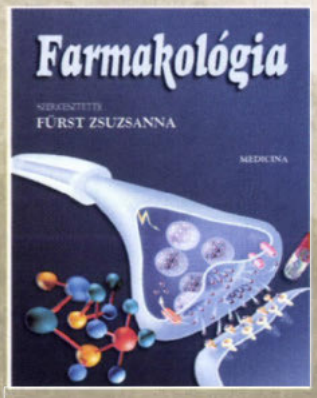
Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

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: Fürst Zsuzsanna

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

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

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

Az intrauterin retardáció szociális háttere

Mészáros Gyula dr.[1], Novák Tibor dr.[1], Rigó Anna[1], Nyári Tibor dr.[2] és Pál Attila dr.[1]

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Centrum,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Pál Attila dr.)[1]
Orvosi Informatikai Intézet (igazgató: Hantos Zoltán dr.)[2]

Bevezetés: A méhen belüli retardáció százalékos aránya, ellentétben a koraszülések arányával az utóbbi évtizedek intenzív erőfeszítései ellenére sem csökkent, ezért továbbra is a szülészet egyik megoldatlan kérdése. *Célkitűzés:* A méhen belüli retardáció kialakulásában szerepet játszó szociális-gazdasági tényezők lehetséges hatásainak vizsgálata kétéves, prospektív tanulmány keretében. *Módszer:* Az 1998–1999-ben az intézményben intrauterin retardált magzatot szült 34, a vizsgálati feltételeknek megfelelt nő társadalmi-szociális helyzetét meghatározó adatát hasonlították össze a szerzők 68, érett újszülöttet szült asszony hasonló adataival. *Eredmények:* Szignifikáns különbséget észleltek az anyai testtömegindex (body mass index, BMI), a terhesség alatti dohányzás, az iskolai végzettség, az egy főre jutó jövedelem és a munkavégzés típusa (fizikai-szellemi) között. Az anyai életkorban fennálló különbség kifejezett, de nem szignifikáns. Az alkohol-, illetve kávéfogyasztásban, családi állapotban, lakhely és lakásviszonyok tekintetében nem találtak szignifikáns eltérést a két vizsgált csoport között. *Következtetések:* A szerzők véleménye szerint a dysmaturus újszülöttet szült nők csoportjában talált kedvezőtlenebb körülmények megszüntetése csak részben orvosi feladat.

Kulcsszavak: méhen belüli retardáció, társadalmi-szociális helyzet

The social background of small-for-gestational-age patients. *Introduction:* The Small for Gestational Age birth rate is still unchanged during the last decades opposite to the premature birth frequency. This fact needs further examinations. *Aim and methods:* The association of socio-economic status and the development of intrauterine growth retardation was analysed in a two year prospective study. The study group consisted of 34 patients having small-for-gestational-age newborns. The control group consisted of those 68 women having normal term birth. *Results:* Significant differences were found in the Body Mass Index, smoking habits during pregnancy, education, and poverty status. The difference in age was expressed, but not significant. There were no significant differences among alcohol and coffein consumption, family status, household crowding and employment. *Conclusion:* Beside the effective medical prenatal care the importance of education and social support is emphasised.

Key words: small-for-gestational-age, social background

A méhen belüli nem megfelelő magzati növekedés problematikája nagyon összetett, ezért megoldása is csak az összes befolyásoló tényező figyelembevételével lehetséges. A kórkép kialakulásában biológiai és környezeti, azaz magzati, anyai (apai?), etnikai, valamint szociális-társadalmi, földrajzi tényezők szerepét is ki lehet mutatni. A befolyásoló tényezők egy része adott, azokat nem, vagy csak nehezen lehet megváltoztatni. A szociális-társadalmi tényezők befolyásolhatók, ezért ezek minél részletesebb feltárásával közelebb kerülhetünk a méhen belüli retardáció okozta nehézségek elkerüléséhez. Jelen tanulmányban a méhen belüli fejlődésben visszamaradt újszülöttet szült anyák szociális hátterét kívántuk vizsgálni.

A kórkép gyakoriságát a nem egységes adatszolgáltatás miatt szinte lehetetlen pontosan megadni. A < 2500 g születési súlyhatár szerinti csoportosításból nem minden esetben derül ki a 2500 g-nál nagyobb, de dysmaturus, illetve a koraszülött és dysmaturus újszülöttek száma. Így csak egy-egy intézmény, esetleg régió adatai állnak rendelkezésünkre. Magyarországon *Pejtsik és mtsai* 1985–1986-ban, Baranya megyében 8,5%-os (17), 1988–1989-ben *Paulin* 11,67%-os (16), 1992-ben *Berkő* ~14%-os (1), 1995-ben *Csákány és mtsai* 7,0%-os (4) gyakoriságot találtak. 1999-ben az országos átlag 8,6% volt (15). A nemzetközi irodalomban az intrauterine growth retardation (IUGR) arány 5 és 10% között változik (10).

A magas incidencia sürgető feladattá teszi, hogy megtaláljuk azokat a tényezőket, amelyek fennállása oka lehet az IUGR kialakulásának, s törekedjünk ezek megszüntetésére, vagy hatásuk csökkentésére.

A *szociális-társadalmi tényezők* között számos rizikófaktort tartanak számon. A különböző felmérések mindegyikében meghatározó tényező a *fiatal életkor, alacsony iskolázottság, terhesség alatti kis súlygyarapodás, anyai testmagasság, alacsony testsúly, magas vérnyomás,*

Rövidítések: IUGR = intrauterin retardáció (intrauterine growth retardation)

diabetes, illetve az anya terhesség alatti munkavégzése, dohányzása, alkohol- és drogfogyasztása (5–7, 14, 18).

Fontos, azonban ellentmondásos tényező a *etnikum*. *Goldenberg* egyformán rossz szociális körülmények között élő fehér és fekete terheseknél magasabb IUGR arányt talált a fehér nők között (8). *Hickey* a pszichoszociális tényezők meghatározó szerepét észlelte fehér nőknél a terhesség alatti kis súlygyarapodás tekintetében. Anxietas esetén az IUGR rizikója (OD) 2,5, fokozott depresszióban 3,0, alulképzettség esetén 3,9, csökkent önértékelés esetén 7,2, míg a fekete bőrű terhes nők között ilyen összefüggés nem állt fenn (12). Hazai vonatkozásban a cigány etnikum körében lehetett kimutatni az átlagosnál magasabb, kedvezőtlen kimenetelű szülési arányt (17). A terhes nők szociális hátterének meghatározásában kulcskérdés az objektivitás. A csak a megkérdezett személy megítélésére alapozott, objektív adatokat nélkülöző besorolás félrevezető lehet, ebből adódóan kaphatunk azonos demográfiai csoportokból egészen eltérő adatokat. A szociális, főként a pszichoszociális hátteret vizsgálók mindig felhívják a figyelmet a megkérdezettek megfelelő körülmények között történő adatfelvételének, a kérdező megnyerő, empatikus személyiségének, valamint a kérdőívek azonosságának fontosságára (6, 9).

Módszerek

Az intézetünkben 1998. január 1. és 1999. december 31. között dysmaturus magzat gyanúja miatt felvett, majd később IUGR újszülöttet szült nők között végeztünk prospektív felmérést ezen betegek szociális hátterének meghatározására. A vizsgálatba történő felvétel kritériumai:

I. Fizikális és ultrahangvizsgálattal két, egymástól független vizsgáló által megállapított intrauterin retardáció gyanúja, illetve dysmaturus újszülött születése. A dysmaturitas diagnózisát az objektív paraméretek értékelésével szülész és gyermekgyógyász egyetértésével állapítottuk meg.

II. A beteg szóbeli hozzájárulása a vizsgálat menetének ismertetése után.

Az erre a célra összeállított kérdőív alapján a szociális, anyagi hátteret érintő kérdésekre adott válaszokat – szükség esetén rákérdezést követően – a kérdező rögzítette. A kérdőívben az alábbi kérdésekre kértünk választ:

1. Biológiai tényezők: életkor, etnikai hovatartozás, anyai testméretek, testtömegindex (BMI).

2. Anyai attitűd: dohányzás, alkohol-, koffein- és drogfogyasztás, táplálkozás, tervezett terhesség.

3. Szociális faktorok: lakásviszonyok, egy főre jutó átlagkereset, családi állapot, szülők iskolai végzettsége, nehéz, fizikai munka.

A beteggel a kontaktusfelvétel két lépcsőben történt. Első alkalommal a kérdező ismertette a vizsgálat célját, hozzájárulását kérte az adatok felvételéhez, majd időpontot egyeztettek az interjú elkészítéséhez, ami egy külön helyiségben, a környezet kizárásával történt. A legkevesebb két találkozással az volt a célunk, hogy a szociális helyzetét érintő kérdések feltevésekor a paciens ismerősként kezelje a kérdezőt, illetve teljes mértékben eloszlassuk benne a „muszáj válaszolnom" érzését.

Kontrollcsoportként a vizsgálatban részt vevő terhesek szülését követő, kettő, patológiamentes terhességből érett magzatot szült nő azonos körülmények között felvett adatait elemeztük. A statisztikai számításokat χ^2-próbával végeztük.

Eredmények

A vizsgálatba történő felvételi kritériumoknak 34 dysmaturus újszülöttet szült nő felelt meg. Adataikat 68 kontrollszemély adataival hasonlítottuk össze. Természetesen ez a szám nem tükrözi az intézetben született dysmaturus újszülöttek teljes számát. A vizsgálatból történő kizárás okai részben a beteg hozzájárulásának megtagadása, más intézményben történő szülés, a prospektív követés hiánya, fel nem ismert dysmaturitas, illetve a szüléskor nem igazolódott dysmaturitas voltak.

Az *1. táblázat* az intrauterin retardált, dysmaturus és a gestatiós kornak megfelelő újszülöttek (kontrollcsoport) adatait mutatja. Az adatok alapján egyértelműen látszik, hogy a retardált újszülöttek minden tekintetben hátrányos helyzetből kezdik életüket. A gestatiós kor kivételével minden paraméter szignifikánsan rosszabb, mint a kontrollcsoportban.

1. táblázat: A dysmaturus és a kontrollcsoport újszülöttjeinek fontosabb adatai

	Újszülött		
	dysmaturus (n = 34)	érett (n = 68)	
Gestatiós kor (hét)	38,0 (32–41)	38,8 (37–41)	NS
Születési súly (g)	2293 (940–2720)	3329 (2750–3950)	$p < 0,05$
Apgar-érték (5 perces)	8,3 (2–10)	9,7 (7–10)	$p < 0,05$
Fejkörfogat (cm)	31,4 (29,0–34,5)	33,6 (30,5–36,0)	$p < 0,05$
Újszülött áthelyezése intenzív osztályra	14 (41,2%)	0	$p < 0,001$

NS = nem szignifikáns

Biológiai tényezők

Az anyai meghatározó biológiai tényezők megoszlását a két csoportban az *2., 3., 4.* és *5. táblázatokon* tüntetjük fel.

Az egyik fontos rizikótényező, az anyai életkor megoszlását a *2. táblázat* mutatja. Bár az ideálisnak tekinthető 19–29 éves korcsoportban az érett újszülöttet szült nők aránya 14%-kal magasabb, míg a dysmaturus újszülöttet szült nőknél a 30 év felettiek aránya 12%-kal magasabb, az életkor tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között. Az etnikum szerinti megoszlást a *3. táblázat* mutatja. A látszólag kifejezett különbség ellenére (20,58 vs. 7,35%) nincs szignifikáns különbség a roma és kaukázusi csoportok között a dysmaturitas gyakoriságát illetően ($p = 0,222$).

2. táblázat: A dysmaturus és normális újszülöttet szült nők életkor szerinti megoszlása

Anyai életkor	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
16 év alatt	0	(0)	0	(0)
16–18 év	3	(8,82)	4	(5,88)
19–24 év	10	(29,41)	17	(25,00)
25–29 év	11	(32,35)	35	(51,47)
30–34 év	4	(11,76)	12	(17,64)
35 év felett	6	(17,64)	0	(0)

p = 0,0222

3. táblázat: A vizsgált és kontrollcsoportok etnikum szerinti megoszlása

Anyai etnikum	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Kaukázusi	23	(67,64)	59	(86,76)
Roma	7	(20,58)	5	(7,35)
Nem egyértelmű	4	(11,76)	4	(5,88)

p = 0,0222

4. táblázat: Az anyai testmagasság és testsúly megoszlása a vizsgált csoportokban

Anyai testméretek	Újszülöttet szült nők	
	dysmaturus (n = 34)	érett (n = 68)
Testmagasság (cm)	151,56 (141–172)	165,15 (150–173) p < 0,05
Testsúly (kg)	49,84 (34,5–80,0)	64,12 (40,0–87,0) p < 0,05

5. táblázat: Az anyai BMI a vizsgált csoportokban

Anyai BMI és diéta	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
BMI < 20	24 (70,58)		5 (7,35)	p = 0,016
A táplálkozására figyelt	12 (35,30)		32 (47,88)	p = 0,486

Az anya szomatikus jellemzői is meghatározó tényezőknek tűnnek az IUGR kialakulásában.

A *4. táblázaton* az anyai testmagasság és testsúly megoszlását ábrázoljuk a két csoportban. Mind a testmagasságban, mind a testsúlyban szignifikáns különbség ($p < 0,05$) áll fenn a két csoport között.

Az anyai testméretek mellett, amiket etnikai sajátságok is meghatároznak, fontos jellemző a testtömegindex (BMI), ami független a fenti mutatóktól. A 20–25 kg/m^2 közötti normális értékhatár alatti index alultápláltságra utal. A *5. táblázaton* a BMI megoszlását mutatjuk be a két csoportban, feltüntetve az étrendjük összetételére (vitamin, szénhidrát, fehérje) figyelők arányát is. Testsúlycsökkentő diétát folytató terhes egyik csoportban sem fordult elő.

Az IUGR és a normális csoport között a tízszeres BMI < 20 arány erősen szignifikáns ($p = 0,016$) annak ellenére, hogy a táplálkozási szokásokat illetően (diéta, hiányos táplálkozás) nincs matematikailag igazolható különbség a két csoport között ($p = 0,486$).

Anyai attitűd

A méhen belüli fejlődésben történő visszamaradás leggyakoribb és leginkább bizonyított oka az anya dohányzása, amit minden eddigi vizsgálat egyértelműen alátámasztott. Az általunk vizsgált két csoport dohányzási szokásait az *6. táblázat* tartalmazza.

6. táblázat: Az anyai dohányzási szokások előfordulása a dysmaturus és normális újszülöttet szült nők körében

Anyai dohányzás	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Nem dohányzott	6	(17,64)	35	(51,47)
1–4 szál/die	2	(5,88)	0	(0,00)
5–9 szál/die	8	(23,52)	8	(12,50)
10–20 szál/die	10	(29,41)	4	(5,88)
> 20 szál/die	1	(2,94)	0	(0,00)
Elvétve dohányzik	6	(17,64)	20	(29,41)

A dysmaturus újszülöttet szült nők mindössze 17,64%-a nem dohányzott egyáltalán a terhesség alatt. Az anyai dohányzás előfordulása a terhesség alatt kiemelkedően szignifikáns ($p = 0,006$) a dysmaturus csoportban. Az elvétve dohányzókat leszámítva a különbség még kifejezettebb. A dysmaturus csoportban a dohányzási arány 78,6%, míg a normális újszülöttcsoportban 25%, ami természetesen még mindig magasnak mondható az ideális értékhez viszonyítva.

Az alkoholfogyasztás megítélése meglehetősen nehéz, hiszen a dohányzással ellentétben ezt az emberek általában negatívan ítélik meg, s még ilyen körülmények között sem számíthatunk teljesen valós adatokra. A *7. táblázaton* az alkoholfogyasztás megoszlását tüntetjük fel a két csoportban. Az IUGR csoportban a nők 8,8%-a rendszeresen, 14,7%-a alkalmanként fogyasztott alkoholt, 77,5% tagadólag válaszolt. A kontrollcsoportban rendszeres fogyasztó nem volt, 16,2% említ alkalmankénti fogyasztást, 83,8% nem fogyasztott alkoholt a terhessége alatt. A két csoport között az alkoholconsumptio tekintetében nincs szignifikáns különbség ($p = 0,759$).

7. táblázat: A terhesség alatti alkoholfogyasztás megoszlása a két csoportban

Élvezeti szer	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Alkohol				
rendszeresen	3	(8,8)	0	
alkalomszerűen	5	(14,7)	11	(16,2)
Összesen	8	(23,5)	11	(16,2)

p = 0,759

A vizsgált csoportban az anyák 6%-a, a kontrollcsoportban 30%-a nem ivott kávét a terhesség alatt, mert azt károsnak gondolta. Az elfogyasztott kávé mennyiségében is volt különbség. A dysmaturus csoportban lévők napi 1,6, a fiziológiás csoportban lévők 1 csésze kávé elfogyasztásáról számoltak be. A különbség a két csoport között majdnem szignifikáns ($p = 0,072$).

A drogfogyasztásra, illetve- függőségre vonatkozó kérdésünkre minden esetben nemleges, esetenként elítélő válaszokat kaptunk.

Az anyai attitűd egyik eleme a terhesség tervezett vagy véletlen volta. A megkérdezettek közül a dysmaturus csoportban 12/34 (35%), a kontrollcsoportban 8/68 (12%) a „nem terveztük, de lett és elfogadjuk" megközelítéssel viselte terhességét. A különbség nem szignifikáns ($p = 0,106$).

Szociális faktorok

A terhes nő életkörülményeit meghatározó szociális faktorok megoszlását az alábbiakban ismertetjük.

A dysmaturitás szociális hátterét kutató vizsgálatokban az egyedülálló, vagy elvált családi állapot meghatározó tényezőként szerepel. A *8. táblázat* a családi állapot megoszlást tünteti fel a két csoportban. A dysmaturus csoportban az egyedülállók aránya magasabb, azonban ez a különbség nem szignifikáns ($p = 0,132$).

8. táblázat: A dysmaturus és normális súlyú újszülöttet szült nők családi állapot szerinti megoszlása

Családi állapot	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Férjezett	20	(58,80)	56	(82,33)
Hajadon	10	(29,40)	11	(16,17)
Elvált	4	(11,80)	1	(1,56)

$p = 0,132$

Számos tanulmány igazolta a szülők iskolai végzettségének fontosságát a dysmaturitás kialakulásában. Vizsgálatunkban a dysmaturus csoportban az anya iskolai végzettsége 9,69, az apáé 9,92 osztály, míg a normális súlyú újszülöttek között az anya végzettsége átlagosan 12,77, az apáé 12,71 osztály volt. A különbség a két csoport között szignifikáns ($p < 0,05$).

Több tanulmány szerint a nem megfelelő lakásviszonyok (egy főre jutó szobák száma, komfortfokozat) szintén rizikótényezőként szerepel. A vizsgálatunkban szereplő betegek lakásviszonyait a *9. táblázatban* tüntetjük fel. A két csoport között sem a lakás komfortfokozata, sem a lakóhely típusa szerint nincs különbség ($p = 0,552$).

A terhes életvitelét, megélhetését meghatározó jövedelem, illetve az ezt biztosító munkavégzés etiológiai szerepével kapcsolatban eltérő eredmények születtek az egyes felmérések során. A vizsgálat idején Magyarországon hivatalos létminimumhoz viszonyítva a dysmaturus újszülöttet szült nők 47,1%-a, a normális súlyú újszülött csoportban lévő nők 11,8%-a

9. táblázat: A dysmaturus és normális súlyú újszülöttet szült nők megoszlása lakásviszony és lakóhely szerint

Lakásviszony és lakóhely típusa	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Összkomfortos	16	(47,05)	28	(41,17)
Komfortos	12	(35,29)	33	(48,52)
Komfort nélküli	6	(17,64)	7	(10,29)
Nagyváros	17	(50,00)	31	(45,58)
Kisváros	4	(11,76)	13	(19,11)
Falu	7	(20,58)	16	(23,52)
Tanya	6	(17,64)	8	(11,76)

$p = 0,552$

élt a létminimumon, vagy az alatt. A dysmaturus csoportban az átlagkereset 19 000 Ft (15–60 000), a normális súlyú csoportban az egy főre jutó havi jövedelem átlagosan 40 300 Ft (15–100 000). A különbség a két csoport között szignifikáns ($p = 0,024$).

A munkavégzés, annak iskolázottságtól függő fajtája szintén befolyásolhatja az IUGR kialakulását. A *10. táblázaton* a két csoportban lévők munkatípus szerinti megoszlását mutatjuk be. A fizikai munkát végzők arányát tekintve szignifikáns különbség áll fenn a két csoport között ($p = 0,031$). A meglévő szignifikáns különbséget hangsúlyozza, hogy a dysmaturus újszülöttet szült, fizikai munkát végző terhesek 60%-a kifejezetten nehéz munkát végzett (napszám, illetve futószalag melletti betanított munka) átlagosan a terhesség 17. hetéig. Egyébként a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a terhesség alatti munkaviszony, illetve táppénzes állomány időtartamát illetően. A dysmaturus csoportban 9,9 hét, a kontrollcsoportban 10,8 hét volt az átlag. A szélsőértékeket is figyelembe véve azonban itt is kimutatható a dysmaturus csoport nagyobb terhelése, amit ezen csoportban a szülésig tartó munkaviszonyú terhesek magasabb száma mutat.

10. táblázat: A munkavégzés típusa a vizsgált csoportokban

Anyai munkavégzés típusa	Újszülöttet szült nők			
	dysmaturus		érett	
	(n = 34)	(%)	(n = 68)	(%)
Fizikai munka	18	(52,94)	11	(16,17)
Szellemi munka	1	(2,94)	25	(36,76)
Alkalmazott	15	(44,11)	32	(47,05)

Megbeszélés

A kis súlyú újszülöttek problematikája úgy tűnik, még hosszabb ideig lesz a szülészet legnagyobb kihívása. Míg a fenyegető koraszülés megelőzésében újabb és újabb terápiás lehetőségeket vethetünk be, a dysmaturitás megelőzésében, kezelésében nem értünk el értékelhető eredményt. A nem megfelelő méhen belüli fejlődéshez vezető tényezők jelentős

része mindenütt hasonló, azonban nem elhanyagolható a környezeti, szociális-társadalmi tényezők jelentősége sem. Ezek pedig országonként, azok fejlettségének megfelelően változnak. A rossz szociális helyzet, azaz alacsony egy főre jutó jövedelem, nem megfelelő lakáskörülmények, iskolai végzettség, a munkavégzés feltételei csak áttételesen összehasonlítható fogalmak, például egy észak-amerikai, dél-amerikai, nyugat- vagy kelet-európai tanulmányban. Véleményünk szerint minden országban, esetleg régióban célszerű ismerni a fenti fogalmak valós tartalmát, s ennek tudatában lehet keresni a valóban hatékony megoldási lehetőségeket.

Jelen vizsgálatban az intézetünkben intrauterin retardált újszülöttet szült terhesek szociális hátterét kívántuk meghatározni, s az így nyert adatokat vetettük össze egészséges, érett gyermeket szült terhesek adataival, valamint az irodalmi adatokkal. Intrauterin retardációról akkor beszélünk, ha az újszülött terhességi időtartamhoz viszonyított testtömege a 10. percentilis alá esik, az újszülött a terhesség időtartama alapján vártnál kisebb (small for gestational age, SGA).

Az interjúk során nyilvánvalóvá vált, hogy a tematika szerint összeállított kérdések némelyikére nem kapunk választ. Ilyen, burkolt formában feltett kérdés volt a gravida terhesség alatti fizikai bántalmazása a férj vagy más családtag részéről, ezért ezt a kérdést a továbbiakban mellőztük, bár irodalmi adatok szerint a terhesség alatti bántalmazás meghatározó tényező a terhesség alatt (17). Ennek felderítésére, elsősorban a veszélyeztetett populációban, a rendszeres családlátogatásokat végző védőnő tűnik a legalkalmasabbnak.

Hasonlóan nehezen objektivizálható tényező a pszichoszociális státus. A rendkívül fejlett szociális hálóval rendelkező Svédországban nem találtak szignifikáns eltérést az IUGR és fiziológiás magzatot szült nőknél a stressz-szituáció, anxietas, depresszió, fizikai megterhelés tekintetében, míg a dohányzás szerepe egyértelműen igazolható volt a dysmaturitás kialakulásában (13). Egy nagy esetszámú, latin-amerikai vizsgálatban sem sikerült összefüggést kimutatni a dysmaturitás arányában a csak a rutin ellátásban részesülő és a külön pszichoszociális támogatást is kapó, magas IUGR rizikójú terhesek között (19). Ezen vizsgálatok eredményeivel ellentétben *Goldberger* az IUGR rizikócsoportban különböző tesztek felhasználásával – mint a tartós aggódást kimutató Spielberger-, az önbecsülést feltáró Rosenberg-, a foglalkozás szerepét vizsgáló Pearlin- és a depressziót igazoló CES-D-tesztek – szignifikáns emelkedést talált (9). Bár az ilyen irányú felmérés meghaladta vizsgálataink kereteit, de hazai vonatkozásban *C. Molnár* hívta fel a figyelmet a „pszichogén faktor" jelentőségére. Feltételezése szerint a depresszió „tünete" az IUGR magzat (3).

Az etnikum, mint IUGR-t befolyásoló tényező a hazai gyakorlatban csak akkor lenne releváns információforrás, ha ismernénk a megfelelő percentilértékeket a cigány etnikumban. Magyarországon csak a cigány etnikum képvisel jelentősebb arányt, azonban esetükben a genetikus adottságokat figyelembe kell venni. Nem mindig egyszerű meghatározni a beteg etnikumát sem. Vizsgálatunkban csak azok a beteg szerepelnek romaként, akik annak mondták magukat. A terhesek kikérdezése során ez bizonyult az egyik legkritikusabb szituációnak. A nem nyilvánvaló esetekben a kérdést direkt nem tettük fel. Adataink szerint a dysmaturitas tekintetében nincs szignifikáns különbség a magyar és a roma etnikum között, azonban esetszámunk ilyen következtetés levonására nem elégséges.

A biológiai hajlamosító tényezők közül az irodalmi adatokkal ellentétben (15) vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns eltérést a dysmaturus és az érett újszülöttet szült csoportban lévő nők között az életkor tekintetében.

Az anyai testsúly, testmagasság, terhesség alatti súlygyarapodás, illetve a testtömegindex tekintetében az irodalmi adatokkal egybehangzóan (5) szignifikáns eltérést találtunk a vizsgált és a kontrollcsoportok között. A nem kielégítő összetételű, illetve mennyiségű táplálék ez utóbbi tekintetében fontos tényező, azonban vizsgálatunkban hiányos táplálkozás a betegek saját megítélése szerint nem fordult elő. Ez ismételten a védőnők, valamint a gondozás, az irányított tájékoztatás szükségességére hívja fel a figyelmet.

Az anyai attitűd, a terhes hozzáállása több szempontból is megítélhető. Jelzésértékű a terhesség előtt fogyasztott élvezeti szerek, például dohány, kávé és/vagy alkoholfogyasztás terhesség alatti alakulása. A dohányzás káros hatásának ismerete ma már az általános intelligencia részeként értékelendő. Azok a gravidák, akik terhességük alatt mégis dohányoznak negatív hozzáállásúnak tekinthetők. Vizsgálatunkban, ahogy az várható volt, a dysmaturus csoportban szignifikánsan magasabb volt a dohányzók aránya, mint a kontrollok között. Bár a kávéfogyasztás hatása nem hasonlítható össze a dohányzás következményeivel, a terhesek által károsnak gondolt élvezeti szerről 30% mondott le a kontrollcsoportban, míg a vizsgálati csoport terhesei közül csak 5% hagyta abba a magzat zavartalan fejlődése reményében az élvezeti szer fogyasztását.

Az alkoholfogyasztás mértéke még megközelítőleg sem ítélhető meg kérdőívek alapján, hiszen ellentétben a két fentebb említett élvezeti szerrel, a nők, különösen a terhes nők alkoholfogyasztását a társadalom elítéli, ezért azt az érintettek tagadják, vagy a valóságosnál lényegesen kisebbnek tüntetik fel. Vizsgálatunkban az alkoholt nem, vagy csak alkalmanként fogyasztó gravidák számában a két csoport között minimális eltérést találtunk (2, illetve 5%), pusztán a rendszeres fogyasztók között volt kifejezettebb, de nem szignifikáns különbség.

A különböző drogok használatára vonatkozó kérdésre minden esetben nemleges, kifejezetten elítélő választ kaptunk, azonban a napi gyakorlat során már találkozunk rendszeres drogfogyasztókkal.

A méhen belüli retardáció kifejlődésére hatással lévő élvezeti szerek használatának felderítése, a megfelelő meggyőzés lenne a praeconcepcionális, praenatalis gondozás egyik – elvileg kis anyagi befektetést igénylő – feladata, azonban különösen az

előbbire pontosan azok a nők nem jutnak el, akiknek a legnagyobb szükségük lenne rá.

A szülők iskolázottsági szintje, mint az IUGR-t befolyásoló tényező, változó megítélés alá esik. *Jacobsen* az anyai iskolázottságot nem találta rizikótényezőnek, míg az apa magasabb képzettsége protektív elemnek bizonyult (13). Átfogó hazai felmérés szerint azonban az anyai alulképzettség egyenesen arányos a kedvezőtlen kimenetelű szülések számával (17). Adataink szerint is a dysmaturus gyermeket szült anyák iskolázottsága szignifikánsan alacsonyabb. Esetükben a személyre szóló, rendszeres meggyőzés tűnik eredményesebbnek.

A terhesség alatti, megélhetést biztosító munkavégzés szerepe az IUGR kialakulásában szintén nem egyértelmű. *Spinillo* vizsgálatai alapján a terhesség elején végzett alkalmazotti munka nem emeli az IUGR rizikót (OD = 1,26). Fizikai munka esetén a rizikó 1,81 és ezen belül a könnyű, valamint a közepes-nehéz fizikai munka esetén az IUGR valószínűsége (OD = 2,5) szignifikánsan emelkedik (18). A munkavégzés során felvett testhelyzet, ülő, álló munka nem bizonyult befolyásoló tényezőnek. *Henriksen* felmérése azt mutatja, hogy a munka intenzitása csak kismértékben növeli a rizikót. A kötetlen, laza munkát 1-nek véve a fáradságos, valamint aktív munka OD-ja 1,1, passzív munkavégzés esetén az arány 1,3. Szerinte ahol magas a munkakultúra, ott alacsony a munka IUGR rizikó hatása (11).

Eredményeink szerint a munkavégzés ténye és annak típusa befolyásoló tényező.

Megállapítható, hogy az iskolai végzettség szorosan összefügg a végzett munka típusával. A fizikai, ezen belül nehéz fizikai munka kedvezőtlen hatásait eredményeink egyértelműen igazolták. A dysmaturus csoportban háromszoros volt a fizikai munkát végzők és mindössze egy tizede az értelmiségiek aránya, mint az érett újszülöttet szült nők között. Ezek alapján a terhesség alatti fizikai munka alóli felmentés orvosi okból célravezetőnek látszik. Ezt a koraszülöttek és/vagy dysmaturus újszülöttek egyre növekvő ellátási költségeit figyelembe véve financiális szempontok is alátámaszthatják.

A szociális-gazdasági helyzet szerepét csak országon belül érdemes konkrétan elemezni, hiszen például az észak-amerikai standard szerint (2) azok számítanak zsúfolt körülmények között élőnek, akiknél az egy főre jutó lakószobák száma kevesebb, mint egy. Ez a meghatározás a hazai gyakorlatban nem állja meg a helyét. Eredményeink szerint sem a lakás komfortfokozatában, sem a lakóhely típusában nincs szignifikáns különbség a vizsgált és kontrollcsoport között. Az egyedül élők aránya azonban már lényegesen, de nem szignifikánsan magasabb, míg az egy főre jutó átlagjövedelem tekintetében szignifikáns különbség áll fenn a két csoport között, természetesen a rosszabb helyzet a dysmaturus csoportban fordul elő.

Az irodalom szerint az intrauterin retardáció hátterében álló szociális-gazdasági, kulturális tényezők szerepét prospektív módon elemezve megállapítható, hogy adataink nagyrészt megegyeznek a nemzetközi adatokkal, a különbségek akár a regionális eltérésekből is adódhatnak. A megoldást illetően azonban egyértelműnek látszik, hogy hatékony e téren csak a már évekkel a terhesség vállalása előtt elkezdett, több szakma összefogását igénylő megelőző munka lehet.

IRODALOM: 1. *Berkő, P., Molnár, I.:* Az intrauterin növekedési retardáció előfordulása és perinatológiai jelentősége Magyarországon. Orv. Hetil., 1992, *133,* 3199-3202. – 2. Census of Housing 1980. Characteristics of housing units. Department of Commerce, Washington, DC: U.S, 1982, 1 (A). – 3. *C. Molnár, E.:* A terhesség alatti történések és a magzati retardáció pszichológiai háttere. Magy. Nőorv. L., 1994, *57,* 353-355. – 4. *Csákány, M. GY., Túri, Zs., Hajdú, K.és mtsai:* A magzati növekedés zavarainak ultrahang diagnosztikája. Magy. Nőorv. L., 1995, *58,* 181-184. – 5. *Day, N. L., Zuo, Y., Richardson, G. A. és mtsa:* Prenatal alcohol use and offspring size at 10 years of age. Alcohol Clin. Exp. Res., 1999, *23,* 863-869. – 6. *Forde, R.:* Clinical assessment of pregnant women's psychosocial conditions, prematurity and birth weight. Scand. J. Prim. Helath. Care., 1993, *11,* 130-134. – 7. *Gazmararian, J. A., Arrington, T. L., Bailey, C. M. és mtsai:* Prenatal carre for low-income women enrolled in a managed-care organisation. Obstet. Gynecol., 1999, *94,* 177-184. – 8. *Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Muilvihill, F. X. és mtsai:* Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, *175,* 1317-1324. – 9. *Goldenberg, R. L., Hickey, C. A., Gotlieb, S. és mtsai:* Abbreviated scale for the assessment of psychosocial status in pregnancy; development and evaluation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 1997, *165,* 19-29. – 10. *Haas, J. D., Balcazar, H., Caulfiled, L.:* Variation in early neonatal mortalitiy for different types of fetal growth retardation. Am. J. of Physical Antropology, 1987, *73,* 467-470. – 11. *Henriksen, T. B., Hedegaard, M., Secher, N. J.:* The relation between psychosocial job strain, and preterm delivery and low birthweight for gestational age. Int. J. Epidemiol., 1994, *23,* 764-774. – 12. *Hickey, C. A., Cliver, S. P., Goldenberg, R. L. és mtsai:* Relationship of psychosocial status to low prenatal weight gain among nonobese black and white women delivering at term. Obstet. Gynecol., 1995, *86,* 177-183. – 13. *Jacobsen, G., Schei, B., Hoffman, H. J.:* Psychosocial factors and small-for-gestational-age infants among parous Sandinavian women. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 1997, *165,* 14-18. – 14. *Nelson, K. G., Goldenberg, R. L., Hoffman, H. J. és mtsai:* Growth and development during the first year of lowincome term-born American children. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 1997, *165,* 87-92. – 15. *Orvos, H., Nyirati, I., Hajdú J. és mtai:* Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? J. Perinat. Med., 1999, *27,* 199-203. – 16. *Paulin, F., Rigó, J., Berbik, I. és mtsai:* Intrauterin retardáció gyakorisága és jelentősége az I. sz. Női Klinika 14 éves szülészeti anyagának tükrében. Magy. Nőorv. L., 1989, *52,* 331. – 17. *Pejtsik, B., Pintér, J., Rappai, G. és mtsai:* A terhesek alacsony kulturális szintjével összefüggő tényezők és a szülés kimenetele közötti kapcsolat vizsgálata. Magy. Nőorv. L., 1991, *54,* 217-222. – 18. *Spinillo, A., Capuzzo, E., Baltaro, F. és mtsai:* The effect of work activity in pregnancy on the risk of fetal growth retardation. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1996, *75,* 531-536. – 19. *Villar, J., Farnot, U., Barros, F. és mtsai:* A randomized trial of psychosocial support during high-risk pregnancies. The Latin American Network for Perinatal and Reproductive Research. N. Engl. J. Med., 1992, *327,* 1266-1271.

(Mészáros Gyula dr., *Szeged,* Semmelweis u. 1. 6725)

Etika és jog az intenzív terápiában

Élő Gábor dr. és Pénzes István dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest (igazgató: Pénzes István dr.)

Bevezetés: Az intenzív terápia az orvostudomány egyik legújabb területe, az olyan páciens, akiről tegnap még mindenki lemondott, ma esélyt kap az életben maradásra. Ahogy az orvostudomány sok más területén, a fejlődéssel párhuzamosan itt is számos etikai és jogi kérdés merül fel, és vár egyre sürgetőbb megoldásra. *Célkitűzések:* Különösen két területen szükséges szabályozás először etikai, majd jogi szinten. Ezek egyrészt az élet és halál kérdései: hol az eutanázia határa, mikor alkalmazható az úgynevezett DNR („do not resuscitate"), milyen részleges kezelésmegvonások egyeztethetők össze az élet védelmének alapvető etikai és jogi követelményével. Rendkívül fontos kérdés másrészt, hogy hol húzódik az önrendelkezési jog határa. Hogyan tehetők érvényes nyilatkozatok, mihez kell kérni a páciens beleegyezését, meddig terjedjen a felvilágosítás. *Módszerek:* az egyre szaporodó európai és amerikai tapasztalatok alapján körvonalazódik az intenzív osztályos ellátás során a kezelés megvonásának néhány fontos alapelve. A szerzők vizsgálják ezek érvényesülését a magyar viszonyok közt. *Általános szempontok:* Bár a szakmai testületek állásfoglalásai és egyre több bírósági ítélet is segíti a gyakorló orvost a súlyos döntések meghozatalakor, az egyedi döntések során mégis kiemelkedő szerephez jut a személyes kommunikáció a beteg, illetve képviselője, valamint a kezelőszemélyzet között. Alapelv a páciens tájékozottságon alapuló önrendelkezési joga. Szigorú határok alakulnak ki az eutanázia és a kezelés felfüggesztése között. Az etikai, sőt a jogi állásfoglalás sem tekinti eutanáziának a terápia felfüggesztésének egyre szélesebb körét. *Következtetések:* A nemzetközi tapasztalatok tükrében kimondható, az intenzív kezelés megvonásának egységes szempontjai egyre élesebben körvonalazódnak. Ugyanakkor a hazai szabályozás még várat magára, ezért is szükséges a nemzetközi állásfoglalások alapján a magyar gyakorlat figyelembevételével a szakmai szabályozás mihamarabbi kidolgozása.

Kulcsszavak: etika, kezelés megvonása, önrendelkezési jog, intenzív terápia, DNR

Ethics and law in intensive therapy. *Introduction:* Intensive therapy is one of the newest areas of medicine. The patient who was thought to be hopeless yesterday is given a chance to survive. As in other fields of medicine parallel with their development, several ethical and legal problems arise and wait for solutions. *Aims:* Two areas need urgent solutions especially at first ethical then at legal levels. These are the questions of life and death: where is the boundary of euthanasia and can the so called DNR („Do Not Resuscitate") strategy be applied, which partial therapy withdrawal can be done compatibly with the basic ethical and legal requirement of protection of life. Important question as well, is that where lies the boundary of free self determination. How can be living wills be given when is it necessary to ask for the patient's consent, how much information is to be given to the patient. *Methods:* Based on increasing experiences form Europe and the USA, some of the important fundamental principles of therapy withdrawal of intensive care therapy is outlined. Besides the above described questions, a short description of the Hungarian conditions will be given. *Results:* Although the number of declarations given by professional corporations increase decisions of the jury help the medical practitioner in making his difficult decisions, but making the individual decision personal communication of the medical staff with the patient or his foster play an important role. Everything is the patient's right of free self determination based on the patient being properly informed. The ethical and even the legal attitude does not consider withdrawal of a widening circle of therapy to a form of euthanasia. *Conclusions:* In the mirror of international experiences concordance is reached in many aspects of therapy withdrawal in intensive care. In the mean time national regulations are not yet available, this is the reason, why based on the international declarations, keeping an eye on the Hungarian practice these regulations should be worked out in the near future.

Key words: ethics, foregoing of therapy, withdrawal or withholding therapy, DNR, intensive care

Meghatározások

A bioetika általánosan elfogadott alapelvei mentén haladva vizsgálhatjuk bármely orvosi beavatkozás szükségességét és hasznosságát. Ezen alapelvek a klasszikus felosztás szerint: a *hasznosság elve*, a *„nil nocere" (ne árts)* kívánalma, az *önrendekezés* és az *igazságosság* elve (4).

Az intenzív terápiában általános alapelv, hogy a *bizonyosan halálhoz vezető kórképek* intenzív kezelése szükségtelen. A beteg szenvedéseinek meghosszabbításán túl értékes energiát von el reményteljesebb páciensek kezelésétől. Felmerül rögtön a kérdés, meghúzható-e egyáltalán ez a határ. Általánosan el-

fogadott gyakorlat a daganatos végstádiumú betegek meghalni engedése. A kérdés jogilag is szabályozott: a hatályos egészségügyi törvény megengedi (2), az Etikai Kódex pedig *terminális palliatív medicina* néven külön fogalmat is alkotott erre a helyzetre. Számos egyéb betegség létezik azonban, melyek általánosan elfogadott prognosztikai indexek szerint nagy valószínűséggel halálhoz vezetnek, mivel az alapbetegség már rövid távon is összeegyeztethetetlen az élettel. Ide tartozik például a kiterjedt mesenterialis thrombosis, a végstádiumú coma hepaticum, bizonyos cardialis állapotok, végstádiumú tüdőbetegség stb. (9).

Az Európai Reszuszcitációs Tanács (ERC) az újraélesztés felfüggesztését az alábbi esetekben ajánlja: 1. megkésett újraélesztés, 2. szívhalál vagy agykárosodás, 3. súlyos alapbetegség, 4. a beteg minimális életkilátásai, de bizonyos speciális faktorok módosíthatják az álláspontot; ezek különösen a hypothermia és bizonyos gyógyszerek túladagolása (10).

Külön kategóriát képez az agyhalott beteg: szigorú kritériumok alapján háromtagú bizottság állapítja meg az *agyhalál* diagnózisát. A jegyzőkönyv felvételével az agyhalott páciens de jure halottnak tekintendő, szervei transzplantálhatók, a kezelés felfüggeszthető, hozzátartozók beleegyezése sem szükséges, csak a tiszta tudattal előzőleg tett jognyilatkozat akadályozza a szerv kivételét, a kezelés azonban ekkor is felfüggeszthető (2).

A legtöbbször hypoxiás agykárosodást követő *perzisztáló vegetatív állapot*únak (PVS) minősített betegek szintén pontosan meghatározott kategóriát képeznek, sőt bizonyos országokban kezelésük felfüggesztése sem etikai sem pedig jogi akadályba nem ütközik(8).

Módszerek, alapelvek

Elsősorban tisztázandó kérdés annak eldöntése, kik azok a *betegek, akik intenzív kezelésre szorulnak*. Első megközelítésben kimondható, hogy minden olyan beteg felveendő az intenzív osztályra, akiknél a vitális funkciók folyamatos észlelésre és kezelésre van szükség. A kórképek nyilvánvalóan nem határozhatók meg pontosan, a különböző felvételi pontrendszerek azonban hasznos segítséget nyújthatnak. Ezzel elérkeztünk az intenzív terápia egyik legfontosabb mindennapi kérdéséhez, nevezetesen az *allokáció* problémájához. Allokációnak nevezzük a szűkös javak elosztásának szempontjait. Fejlett európai országokban általánosan elfogadott szervezeti elv, hogy az intenzív ágyak a kórházi ágyak számának 2–3%-át teszik ki, hazánkban ez az arány közelít az 1%-hoz. Az allokáció kérdése megkerülhetetlen az egészségügyben: bizonyos esetekben a javak szűkösnek bizonyulhatnak. Az intenzív terápia gyakran szembesül a kérdéssel: a szűkös emberi és eszközös erőforrásokat miképpen ossza meg. Fenti kérdés az *igazságosság* elveinek szem előtt tartásával válaszolható meg. Nem tehető egyrészt különbség betegek közt, kizárólag betegségük természete indokolhatja ezt. Másrészt viszont a bizonyosan reménytelen állapotú páciens kárára is előnyt kell biztosítani a több eséllyel rendelkező számára (10).

Eutanáziának nevezzük a végstádiumú beteg ember életének elvételét oly módon, hogy bizonyos életfontos kezelést felfüggesztünk (passzív eutanázia), vagy pedig aktív orvosi részvétellel segítjük a halálba (aktív eutanázia). Szorosan ide tartozik az utóbbi években kialakult fogalom: a DNR (do not resuscitate) kifejezés. A fogalom nem csak szigorúan az újraélesztés elvetését jelenti bizonyos kórképeknél és betegeknél, hanem bizonyos redukált terápiát is magában foglal.

Az intenzív terápiában gyakran merül fel a kérdés, hol húzódik a beteg önrendelkezésének határa. Az etikai alapot a *„nil nocere"* ősi elve szolgáltatja, mellyel egybevág a hatályos jogi szabályozás is: *sürgős szükség* esetén a beteg *beleegyezése mellőzhető* az életmentő beavatkozásokhoz (2).

Egyre inkább előtérbe kerül a beteg *önrendelkezésének* alapelve, oly módon is, hogy cselekvőképes állapotban nyilatkozhat későbbi estleges kezelésének határairól („living will"); gyakori eset ez például a Jehova Tanúinak transzfúziója kapcsán (13). A következőkben az intenzív osztályon felmerülő, életet érintő speciális problémákat érintünk.

Az emberi méltósághoz és az élethez való jog összevetése az intenzív osztályon

Az Alkotmánybíróság 23/1990-es, a halálbüntetés alkotmányellenességét megállapító döntésében értelmezi az élethez és emberi méltósághoz való jog tartalmát. Az Alkotmány 54. §-a szerint senkit sem lehet életétől és emberi méltóságától önkényesen megfosztani (3). Ez a jogi norma összhangban áll szinte minden fejlett jogrendszer alapelveivel, így az Emberi és Polgári Jogok Nemzetközi Egyezségokmányával is.

Mi a helyzet azonban akkor, ha e két alapvető elidegeníthetetlen és sérthetetlen jogi norma konfliktusba kerül egymással? A kérdés párhuzamba vonható a magzati élet védelme és az anya önrendelkezési joga közt fennálló mindennapi konfliktussal: a művi vetélés körül kialakult problémakörrel. Jogszabály rendelkezik a művi vetélés végrehajtásának törvényi kereteiről (1), a méhmagzat jogképességét feltételesnek tekintik: a feltétel pedig az élve születés. Paradox módon a Ptk. két helyen is jogképesnek ismeri el a méhmagzatot: gondnokot lehet kirendelni számára, és örökölhet is. Ingoványos területen járunk, ez a jogi szabályozás Janus-arcúságából is kitűnik.

A technika fejlődésével egyre jobban elmosódik a határ a DNR-módszer és az eutanázia közt. Figyelemre méltó egyes európai országok gyakorlata a fenti kérdésben. Kérdőíves vizsgálat alapján az alábbi eredmények születtek (14). A kérdőív első része

az intenzív osztályra való betegfelvétel kérdését járta körül. A válaszadók többsége (57%) szerint az intenzív osztályos ágyak limitált száma általában vagy rendszeresen befolyásolja a felvételt. Ennek ellenére a megkérdezettek kétharmada felvenné osztályára azt a beteget, akinek alig van esélye a túlélésre két héten belül. A második részben a kezelt betegeknek adott felvilágosításról kérdezték az orvosokat, akiknek mindössze tizede ad nyilatkozata szerint részletes felvilágosítást betegének. Az arány iatrogenia esetén még ennél is kisebb. Az utolsó részben bizonyos kezelések meg nem kezdéséről, illetve felfüggesztéséről érdeklődtek. A válaszadók egyharmada nyilatkozott úgy, hogy írásos DNR-utasítások szerint cselekszenek és további 50%-uk szóbeli DNR alapján vonja meg bizonyos mértékben a kezelést – tehát Európában ezen vizsgálat szerint a válaszadók mintegy 80%-a DNR-stratégia alapján kezeli a betegeit! A válaszadók 63%-a ezen kívül alkalmazza a terápia felfüggesztését, sőt 36%-uk saját bevallása szerint eutanáziát is végez!

Általános szempontok nemzetközi konszenzusjelentések alapján

Világos, hogy két olyan pont fedezhető fel az intenzív osztályos kezelés kapcsán, ahol szigorú szakmai szempontok alapján összeállított vizsgálatok függvényében limitálható a beteg intenzív ellátása. Az egyik ilyen szempont a betegfelvétel bizonyos mértékű megszűrése. Megfelelő prognosztikai indexek alapján erre lehetőség adódna, a konkrét döntések kapcsán azonban gyakran figyelmen kívül maradnak ezek a szempontok, és még a reménytelen kimenetelűnek ítélt betegségben szenvedő is az intenzív osztályra kerül (6, 14). A másik szempont pedig a DNR-stratégia kidolgozása. Ez utóbbi körben történt amerikai kérdőíves vizsgálat eredményei alapján (5) a terápia megvonásának lépései a legvalószínűbbtől a legkevésbé valószínű felé haladva: vérkészítmények, dialízis, vazoaktív terápia, parenteralis táplálás, antibiotikum, gépi lélegeztetés, enteralis táplálás, iv. folyadékpótlás. Figyelmet érdemel, hogy a terápia megvonásának bizonyos mértéke egyre inkább elfogadott eljárás (7).

Összességében elmondható, hogy egyre nagyobb teret kap a tájékozottságon alapuló önrendelkezési jog figyelembe vétele.

1990-ben konszenzus született az intenzív terápia megvonásának etikai szempontjairól (10). Az állásfoglalás szerint minden betegnek vagy gyámjának jogában áll a kezelés elfogadása vagy megtagadása, legyen szó akár terminális állapotú vagy még kompenzált állapotú betegről. Fenti megállapítást jelentősen megerősíti a Amerikai Egyesült Államok Legfelsőbb Bíróságának precedens értékű döntése a Cruzan-ügy kapcsán (11). A döntésekről azok szükségességének felmerülése előtt kell a beteget megkérdezni. A döntés meghozatalakor mérlegelni kell a nyerhető élet minőségét. Ha a beteg úgy ítéli meg, hogy számára előnyösebb valamilyen okból a kezelés elutasítása, illetve az orvos ítéli úgy, hogy a kezelés eredményessége reménytelen, ebben az esetben nem kell megadni vagy folytatni a kezelést.

A kezelés felfüggesztése nem szabad, hogy etikailag nagyobb problémát jelentsen, mint a kezelés megkezdése vagy meg nem kezdése. Amennyiben a kezelés által nyerhető előnyök a továbbiakban már nem valósulnak meg, az nem indokolt többé. A terápia meg nem kezdését a következő esetekben kell megfontolni: súlyos prognózisú betegség, a kezelés okozta megterhelés nagyobb a várható előnyöknél, illetve ha a beteg életminősége valószínűleg elfogadhatatlan lenne saját maga számára. Az orvosnak nem kell olyan kezelést felajánlania, fenntartatnia, melyet orvosi szempontból haszontalannak ítél.

Nagy jelentőségű a beteggel vagy családjával, gyámjával való párbeszéd. A kezelés felfüggesztésének, korlátozásának megfontolását az egészségügyi kezelőszemélyzet bármely tagja felvetheti. A folyamat koordinálása a beteg osztályos orvosának feladata. A beteget, családot vagy gyámot rendszeresen be kell vonni a kezeléssel kapcsolatos döntések megbeszélésébe. A beteg számára még kielégítő állapotában biztosítandó a lehetőség a döntéshozatalhoz, különösen amikor kezelése kockázatos szakaszához ér. Az osztályos orvos regisztrálja a beteg beszámíthatóságát, és folyamatosan felül kell vizsgálnia azt. A kezelés meg nem kezdése esetén nem lehet elkülöníteni a kezelésekben különböző kategóriákat, a beteg előnyét kell figyelembe venni.

Az egyes kezeléseket a terápiás cél szemszögéből kell megítélni. A kezelés folytatásának hasznosságát folyamatosan felül kell bírálni. A létfenntartó kezelések megindításánál gyakran nincs mód és lehetőség a kezelés mérlegelésére, a kezelés felfüggesztését azonban előzze meg etikai mérlegelés is. A döntés alapjául szolgáló tényeket meg kell beszélni a beteggel vagy képviselőjével. A döntést és magyarázatát pedig dokumentálni szükséges. Olyan kezelést nem szabad alkalmazni, mely megnyújtja a beteg haldoklását. Fiziológiai haszonnal járó kezelést csak terminális állapotú betegnél lehet felfüggeszteni. A megfelelően diagnosztizált, perzisztáló vegetatív állapotban (PVS) lévő betegek ellátása során az emberi méltóság szem előtt tartása különösen fontos. Az ilyen betegek lehetőség szerint nem az intenzív osztályon ápolandók, az egészségügyi személyzetnek segítenie kell a család számára annak megértését és elfogadását, hogy a beteg kezelése ilyen állapotban hasztalan. A létfenntartó kezelés felfüggesztése nem szabad, hogy a beteg egészségügyi személyzet általi cserbenhagyását jelentse. A személyzet köteles a beteg fájdalmát csillapítani, és szupportív kezelésben részesíteni, akkor is, ha a gyógyszerek mellékhatásaként létrejövő cardiorespiratoricus depresszió gyorsítja a beteg halálát. Figyelembe kell venni a beteg vagy hozzátartozóinak kívánságát, ha a beteg otthon akar meghalni.

Az agyhalott beteg kezelésének folytatása csak abban az esetben magyarázható, ha a beteg terhes vagy szervdonor. A csecsemők esetében az agyhalál ki-

mondásának kritériumai még kidolgozásra várnak. Ilyen esetben a beteget ellátó orvos feladata a családot vagy gyámot a beteg halálról tájékoztatni, és nincs értelme a hozzájárulásukat kérni a létfenntartó kezelés fenntartására. A döntéshozatalra való képesség a következő tulajdonságokat igényli: az állapot felismerésének képessége, a főbb kezelési lehetőség következményeinek ismerete, a hiedelmek és értékek közötti kapcsolat megbecslésének képessége, a választás indoklása, a döntések érthető közlése.

Akut helyzetekben rövid ideig, a beteg érdekében kívánsága figyelmen kívül hagyható, de kezeléssel kapcsolatos döntések esetében a felvilágosított, beszámítható felnőtt beteg kérése a mérvadó. Ha az egészségügyi munkacsoport és a beteg vagy képviselője egyetértenek a kezelés meg nem adásában, akkor etikailag elfogadható a kezelés el nem kezdése. Egyet nem értés esetén a következők érvényesek: tiszta tudatú, informált betegnél, ha az orvosi tanács ellenére is visszautasítja a kezelést, az nem alkalmazható. A félreértések elkerülésére azonban a döntés hátterét ekkor is tisztázni szükséges. Keresni kell a beteg számára elfogadható alternatív kezelési módot. Amennyiben a beteg olyan kezelést szeretne, melyet az orvos feleslegesnek vagy haszontalannak ítél, először is a beteggel kell tisztázni az esetleges félreértéseket és a kezelés célját. Ha a kezelés megterhelő, vagy nem kecsegtet semmi haszonnal a beteg számára, akkor nem kell azt alkalmazni. Az orvos és a nővér nem kötelezhető az általa nem célszerűnek ítélt terápia végrehajtására. Amennyiben a beteg kívánja, lehetőséget kell teremteni az orvosváltásra.

Ellenkező adat hiánya esetén, a beteget cselekvőképesnek kell tartani. Olyan esetben, ha a beteg nem tiszta tudatú, családja, közeli ismerősei tudnak információval szolgálni. Minden esetben a beteg érdekei az elsődlegesek. Feltételezzük, hogy ezt a beteg családja képviseli. Amennyiben a beteg családjának kell meghoznia a döntéseket, elsőként a házastársát, felnőtt gyermekeit, szüleit, legközelebbi élő hozzátartozóját, illetve közeli barátját kell megkérdezni a felsorolás sorrendjében.

Gyermekek esetében ezt a szülőknek, ezután a gyámnak kell megtennie. Amennyiben nincs egyetértés a kezelőszemélyzet és a család között a beteg érdekeit illetően, a beteg érdekeinek figyelmen kívül hagyását a kezelőszemélyzetnek kell bizonyítania. A gyermekek érettségüknek megfelelően bevonhatók a döntéshozatalba, ha várhatóan ebből káruk származna, előzetes egyeztetésre kell sort keríteni törvényes gyámjukkal. Ugyanez érvényes a korlátozott cselekvőképességű felnőttekre is. Olyan esetben, amikor nincs egyetértés a beteg családjával, etikai bizottság elé lehet vinni az ügyet, ennek eredménytelensége esetén kell csak jogi segítségért folyamodni. Utolsó lépés az ügy bírósági tárgyalása. A beteg családja számára mindig kellő magyarázattal kell szolgálni és pszichés támaszt kell nyújtani. Célszerű az intézményben kidolgozni egy döntéshozó rendszert olyan betegek számára, akik önálló döntéshozatalra képtelenek.

Sajátos hazai szempontok

A fentiekben vázolt problémák hazánkban is egyre inkább a figyelem középpontjába kerülnek. Bár az intenzív osztályra történő betegfelvétel szempontjai elméletileg tisztázottak, a gyakorlatban mégis gyakori kérdés, hogy milyen kritériumok alapján válasszuk ki, kik legyenek azok, akiket intenzív kezelésben részesítünk, illetve meddig tartson a kezelés, mikor mondható ki, hogy a „beteg állapota intenzív terápiával sem javítható". Speciális hazai szempont az évtizede egyre szorítóbb pénzhiány, mely személyi és anyagi következményeit rendszeresen tapasztaljuk. Orvos legyen a talpán, aki a szorító feltételek közt egyaránt meg tud felelni az etikai, szakmai és gazdasági elvárásoknak.

Mindenképp szükségszerű hazai DNR-stratégiák kialakítása, melynek alapját a jelen helyzet anonim felmérése jelentheti. Ez a munka jelenleg is folyik, eredményeit remélhetőleg a nem túl távoli jövőben közölni tudjuk.

Szeretnénk azonban hangsúlyozni, hogy semmiféle etikai és jogi érv alapján sem magyarázható gazdasági szempontok feltétel nélküli prioritásának elfogadása, ez ugyanis a szűkös anyagi javak allokációjáról való döntés politikai felelősségét a gyakorló orvosokra terheli. Az orvos pedig nyilvánvalóan nem dönthet kizárólag gazdasági szempontok alapján, marad tehát számára az egyetlen lehetőség: ismét növelni az intézmény adósságát.

Következtetések

A huszonegyedik század kezdetén számos újszerű problémával találja magát szembe az intenzív osztályon dolgozó orvos. Ezek közül talán az egyik legfontosabb etikai és jogi kérdés az intenzív terápia részleges, illetve teljes megvonásának kérdése.

Az utóbbi évtizedben a kérdés egyre szorítóbban merül fel a fejlett országokban, különböző egyedi megoldások születtek. Az orvosok egyre bátrabban nyilatkoznak meg a terápia bizonyos mértékű megvonásának kérdésében, bizonyos fokú konszenzus látszik kialakulni, mely túlmutat szinte minden közlő országának hatályos szabályozásán. Ez a jelenség a művi vetélés kapcsán a hetvenes években Hollandiában már sikerrel járt, feltehetően ennek az eredménye a szintén ebben az országban elfogadott eutanáziatörvény. Mindenesetre elmondható, napjainkban körvonalazódnak a terápia megvonásának egységes szempontjai.

Hazánkban a terápia limitálása különösen nehéz kérdés a szorító pénzügyi szükségszerűségek közt. További hazai vizsgálatok szükségesek a jelenlegi gyakorlat felmérésére. A nemzetközi iránymutatások, valamint a különös magyar szempontok alapján dolgozható ki bizonyos szakmai konszenzus: milyen körülmények közt és milyen szempontok

alapján alkalmazható a terápia limitálása, esetleg felfüggesztése.

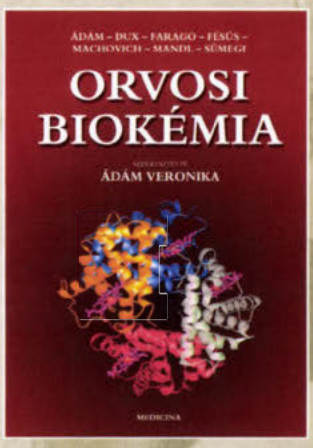
IRODALOM: 1. 1992. évi LXXIX. törvény a magzati élet védelméről. – 2. 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről. – 3. 23/1990 (X.31.) Alkotmánybírósági határozat a halálbüntetés alkotmányellenességéről. – 4. *Beauchamp, T. L., Childress, J. F.:* Principles of Biomedical Ethics. 4th ed. Oxford University Press, New York, 1994. – 5. *Christakis, N. A., Asch, D. A.:* Biases in how physicians choose to withdraw life support. Lancet, 1993, *342,* 642-646. – 6. *List, W. F.:* Ethics in intensive medicine. Anaesthestist, 1997, *46,* 261-266. – 7. *McLean, R. F., Tarhis, J., Mazer, C. D. és mtsa:* Death in two Canadian intensive care units: institutional difference and changes over time. Crit. Care Med., 2000, *28,* 100-103. – 8. *McLean, S.:* End-of-life decisions and the law, J. Med. Ethics, 1996, *22,* 261-262. – 9. *Pénzes, I.:* Aneszteziológia és intenzív terápia. II. kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1998. – 10. *Pénzes, I.:* Az újraélesztés tankönyve. I. kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000. – 11. *Richards, E. P.:* Making sense of Cruzan: Implications of the Supreme Court's right-to-die decision. J. Intensive Care Med., 1990, *5,* 241-245. – 12. Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine: Consensus report on the ethics of foregoing life-sustaining treatments in the critically ill. Crit. Care Med., 1990, *18,* 1435-1439. – 13. *Ulsenheimer, K.:* Ethical and legal reponsibilities of physicians regarding the right to self-determination and religious freedom – The rights of Jehova's Witnesses. Anasthesiol. Intensivmed., 2001, *42,* 157-163. – 14. *Vincent, J. L.:* European attitudes towards ethical problems in intensive care medicine: Results of an ethical questionnaire. Intensive Care Med., 1990, *16,* 256-264.

(Élő Gábor dr., *Budapest,* Kútvölgyi út 4. 1125
e-mail: gelo@kut.sote.hu)

Szerkesztőségi megjegyzés: Az intenzív betegellátásban felmerülő etikai és jogi megfontolásoknak a dolgozatban tárgyalt – lezártnak korántsem tekinthető – elvi és gyakorlati kérdéseihez szívesen közöljük olvasóink észrevételeit, reflexióit.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika



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

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



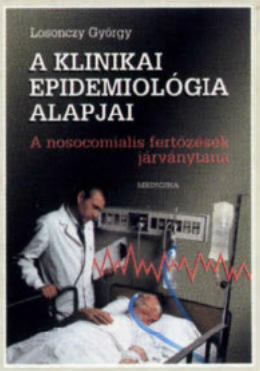
Albrecht Mária
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

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

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

MEDICINA

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

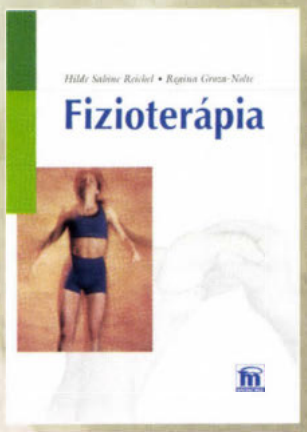


A klinikai epidemiológia alapjai
Szerkesztette: Losonczy György

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

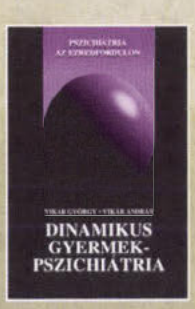
Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 1028 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

Reichel • Groza-Nolte
Fizioterápia
Fordította: Cholnoky Péter



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

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



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

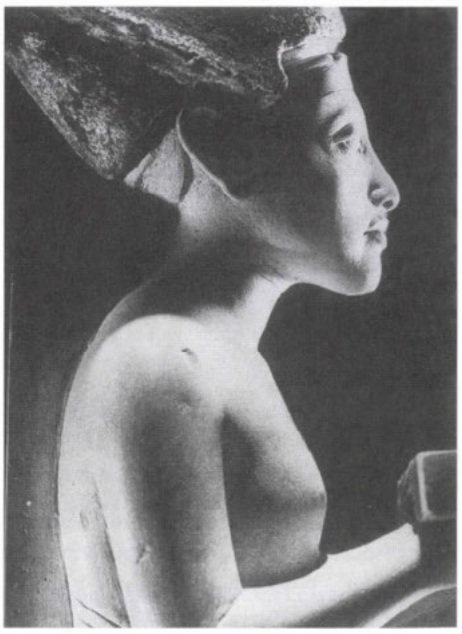
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Akhenaten fáraó betegsége

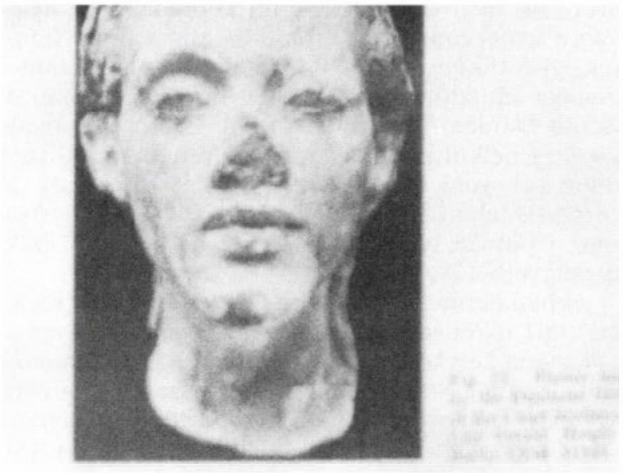
Egyiptom több évezredes múltjának egyik kiemelkedő uralkodója, az új birodalom XVIII. dinasztiájába tartozó IV. Amenhotep fáraó volt. Apjának, III. Amenhotep főfelesége, Tiye második fiaként szülte Kr. e. 1394 körül. Az első fiú, Tuthmosis herceg korán meghalt (1). IV. Amenhotepet, amikor 16. életévét betöltötte (1378 táján) apja társuralkodónak nevezte ki. Ez alkalommal adták neki főfeleségnek Nofretetet.

IV. Amenhotep elég csendesen kezdett uralkodni. Az egy- és a sokistenhit öt évig megfért egymással (10). Uralkodásának 6. évében nevét Amenhotepről Akhenatenre változtatta. Hasonló nevű fáraó nem volt, ezért a sorszámmegjelölés szükségtelen. Akhenaten az egy isten, a Napkorong tiszteletét tette kötelezővé, amit államvallássá nyilvánított. Politikai és vallási reformot vezetett be. A papság hatalmát korlátozta. Új fővárost alapított a mai el-Amarna helyén. Akhenaten életéről az utolsó adat egy boroséden van uralkodásának 17. esztendejében, amit Tell el-Amarnában találtak. Feltételezhető, hogy a következő szüretet már nem érte meg, tehát 33 vagy 34 évig élhetett.

Akhenatenről számos szobor és dombormű készült, amelyeket széthordtak és Kairó, Berlin, Párizs, London, New York, Buffalo stb. városok múzeumaiban láthatók. Az egymás után készült ábrázolásokon láthatók a fáraó normális arcvonásai *(1. ábra)*, majd betegsége súlyosbodásával párhuzamosan arcának torzulása *(2. ábra)*. A Berlin-Dahlem Múzeumban figyelemre méltók a fáraó olyan jellegzetes arcelváltozásai, amelyek már a karikatúra határát súrolják (1). A ferde szemrés szűk. Az ajkak duzzadtak és kifordultak. Az áll elongált, lógó. A fül igen nagy, cimpája húsos képletnek tűnik *(3. ábra)*. Kezei majdnem karomszerűek voltak. Később az orr hosszabb lett és gumósan végződött *(4. ábra)*. A korabeli leírásokban megemlítik, hogy a fáraó csúnya, kellemetlen benyomást keltő ember volt, nyilván az arcvonások torzulása miatt. A fáraó szobrait több millió ember látta a British és egyéb múzeumokban, köztük bizo-



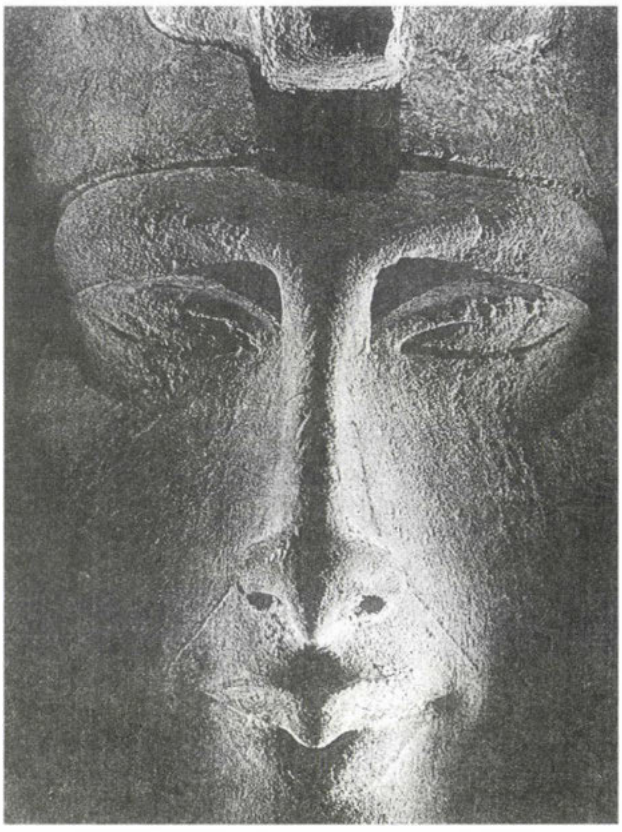
2. ábra: A kezdődő acromegalia és gynaecomastia jelei: a fül és áll nagyobb, az emlők kidudorodnak (British Museum, London)



1. ábra: Akhenaten fiatalkori szobra, a fül és áll nagysága az átlagosnak megfelelő (Ägyptisches Museum, Berlin)



3. ábra: A betegség előrehaladásával az orr, az ajkak és fül mérete növekedett (Ägyptisches Museum, Berlin)



4. ábra: Még később készült szobor. A duzzadt ajkak felett a gumósan végződő orr (Egyptian Museum, Kairó)

nyára sok ezer orvos is, de a nőies emlőkön kívül sokáig mást nem említettek. *Aldred* és *Sandison* (2), valamint Medvei (12) nyomán *Julesz János* szegedi endokrinológus professzor hívta fel figyelmünket az észlelt acromegaliás jelekre: a nagy orr, száj, fül alapján valószínű, hogy a fáraó alapbetegsége a hypophysis mellső lebenyének adenomája volt. A fentiek rávilágítottak Szent-Györgyi Albert szavait idézve „látni, amit mindenki lát és gondolni, amit még senki sem gondolt". Az acromegalia torzítja el az arcot és válik ellenszenvessé.

A gynaecomastia és az acromegalia együttes megjelenésének oka az lehet, hogy az adenohypophysis némely acidofilsejtes adenomája egyidejűleg termel növekedési hormont és prolactint. Az acromegaliás betegek kb. 40%-a hyperprolactinaemiás (13). A prolactinomás férfiak 40%-ának pedig gynaecomastiája van, sőt minden negyediknek még galactorrhoeája is (4). A növekedési hormont szecernáló hypophysisdaganatok (somatotrop adenomák) mintegy 25%-a két különböző sejttípusból áll, kevert adenomák: növekedési hormont és prolactint termelnek (6). Ez a két hormon ugyanis egymásnak kémiai és fejlődéstani értelemben vett rokona, tagjai a „somatomammotropin" hormoncsaládnak. Előfordul, hogy a hypophysisadenoma somatotrop és lactotrop sejtekből áll. Ez nem meglepő, mivel a növekedési hormont szecernáló (somatotrop) és a prolactint elválasztó (lactotrop) sejtek közös őssejtből, a mammosomatotrop sejtből származnak (7, 8). Más szerzők szerint a somatotrop sejtek mind növekedési hormont, mind prolactint termelnek (9). Néhány szerző felveti, hogy egyféle adenohypophysis sejt egyszerre több hormont képes szecernálni (3, 11).

A prolactinszint növelésére egy másik lehetőség, hogy az acromegaliát előidéző, többnyire macroadenoma a hypophysis nyelét nyomva a prolactint gátló dopamin szintézisét és szekrécióját megszakítja. A fokozott mennyiségű növekedési hormon kihat ugyan az acromegaliások lágyszöveteire, de az emlők nem hypertrophizálnak. Így Akhenaten esetében a gynaecomastia oka minden valószínűség szerint a fokozott mennyiségű prolactin lehetett.

Akhenaten küllemét a sors a gyönyörű szép, világhíres feleségével ellensúlyozta. Nofretete szépsége a Berlin-Dahlem-i Múzeum mészkő és a British Múzeumban látható aktszobra alapján állítható, hogy a milói Vénusz szobor szépségével vetekszik. A fáraónak hat lánya volt, de fia egy sem. Lányai uralkodásának első 9 évében születtek. Betegsége nyilván később hatalmasodott el rajta, mert az előrehaladott acromegalia gyakran kizárja a nemi képességet. Egy uralkodó számára, abban az időben, csapást jelentett, ha nem volt fiú örököse. Ezt Akhenaten úgy próbálta áthidalni, hogy legidősebb lányát, Merytatent saját fiatalabb öccséhez és társuralkodójához, Smenkhtare-hoz adta férjhez, aki azonban Akhenaten halála előtt röviddel, vagy esetleg vele egyidőben meghalt. Apja uralkodásának utolsó évében Merytaten is lányt szült.

Akhenaten utódja a fiatal Tutenkhaten volt, aki elhagyta Tell el-Amarna-t és nevét Tutankhamonra változtatta, a múltat megtagadta, Akhenaten reformjait megszüntette. Akhenaten emlékműveit lerombolták, sőt a feljegyzésekből még a nevét is kivésték.

Akhenaten holttestét, illetve múmiáját ugyan nem találták meg (lehetséges, hogy a papság bosszúja semmisítette meg), de a megmaradt szobrok, szobortöredékek és domborművek dokumentálják az egyre súlyosbodó acromegaliát, vagyis a növekvő hypophysisadenomát. A fokozódó torzulást mutató szobrok és reliefek tükrözik Akhenaten intelmét a művészek valóságábrázolását illetően, amit *Czeizel* (6) „expresszív naturalizmus"-nak nevezett. A *Paneth* (14) által említett feminin komponensek nyilván a gynaecomastiára értendők, ami a prolactinoma egyik tünete is lehetett. A fentebb említett irányvonalat láthatjuk érvényesüli Nofretete szobrán a Berlin Dahlem-i Múzeumban. A korabeli művész szépítés nélkül mutatta, hogy Nofretete a jobb szemére vak volt, mivel a szemgolyó látható része, a cornea is fehérre van festve, sem a szivárványhártya sem a pupilla nem látható, de a bal szemen ezek megfigyelhetők.

Akhenatennek most már Budapesten is van szobra, 2001 októberében avatták fel a Gellért hegyen a „Filozófia kert" című nyolc szoborból álló kompozíciót. Wagner Nándor Japánban élt szobrászművész tíz évig dolgozott a szoborcsoporton, amelynek egyik tagja Akhenaten. A modell valószínűleg a British Museum Akhenaten szobra volt. Az acromegalia jelei itt is megfigyelhetők, hűen Akhenaten intelméhez, hogy a művész híven adja vissza azt, amit

lát. Ez állítható a későbbi festőkre és szobrászokra is – némi látszólagos – ellentétben Arany Jánosnak a költőkhöz intézett szavaival: „költő hazudj csak rajt' ne fogjanak".

IRODALOM: 1. *Aldred, C.:* Akhenaten and Nefretiti. Thames and Hadson, London, 1973. – 2. *Aldred, C., Sandison, A. T.:* The Pharaoh Akhenaten: A problem in Egyiptology and pathology. Bull. Hist. Med., 1963, *36*, 293. – 3. *Burrows, H. L., Douglas, K. R., Seasholtz, A. F. és mtsa:* Genealogy of the anterior pituitary gland: Tracing a family tree. Trends Endocrinol. Metab., 1999, *10*, 343-352. – 4. *Colao, A., Di Somma, C., Loche, S. és mtsai:* Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. Clin. Endocrinol., 2000, *52*, 319-327. – 5. *Czeizel, E.:* Tutanhamon élete és halála humángenetikai szempontból. Orv. Hetil. 1974, *115*, 97-101. – 6. *Ezzat, S., Wolkins, G. E., Patel, T. és mtsai:* The diagnosis and management of acromegaly: a Canadian consensus report. Clin. Invest. Med., 1996, *19*, 259-270. – 7. *Frawley, L.:* Mammosomatotropes: current status and possible function. Trends Endocrinol. Metab., 1989, *1*, 31-39. – 8. *Frawley, L. C., Boockflor, F. R.:* Mammosomatotrops: presence and functions in normal and neoplastic pituitary tissue. Endocrinol. Rev., 1991, *12*, 337-355. – 9. *Goluboff, I. G., Ezrin, C.:* Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1969, *29*, 1533-1538. – 10. *Kákosy, L.:* Az ókori Egyiptom története és kultúrája. Osiris, Budapest, 1998, 143-151. old. – 11. *Kovács, K., Horváth, É., Asa, S. L.:* Pituitary cells producing more than one hormone. Human pituitary adenomas. Trends Endocrinol. Metab. 1989, *1*, 104-107. – 12. *Medvei, V. C.:* A History of Endocrinology. MTP, Lancaster, 1982, 21. old. – 13. *Melmed, S., Jackson, I., Kleinberg, D.:* Current treatment gudelines for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 2646-2652. – 14. *Paneth, G.:* Tutanhamon és Echnaton betegségéről. Orv. Hetil., 1974, *115*, 1311.

Jakobovits Ákos dr.
Jakobovits Antal dr.

In memoriam Lechner Károly

„Ami boldogság van a világon, az mind a másoknak nyújtott szolgálatból ered."

(Kőrösi Csoma Sándor)

Nyolcvan éve, 1922. január 19-én hunyt el dr. Lechner Károly, az ideg- és lelki élet kutatója, a Kolozsvári majd a Szegedi Tudományegyetem Ideg- és Elmegyógyászati Klinikájának első igazgatója.

Lechner Károly 1850. március 21-én született Budapesten. Édesapja régi pesti családból származott, ügyvéd, főhivatalnok volt, később téglagyáros lett. Édesanyja pesti német család sarja. Gyermekeik magyar szellemű nevelést kaptak. Lechner Károly legidősebb bátyja, Gyula ügyvéd volt, de jobban érdekelték a művészetek, festőművész és szobrász lett, és irodalommal is foglalkozott. Madách: Az ember tragédiája-t német nyelvre fordította. Fiatalabb bátyja, Ödön művészetek iránti vonzódása révén híres műépítész lett. Kiváló tehetségét számos hazai középület tervezése igazolja. Az építészetben a sajátos magyar stílus megvalósításának úttörője volt.

A Lechner-család legfiatalabbjára, Károlyra is hatott a családi környezet, de ő más szakterület iránt érzett vonzódást. Piarista gimnáziumban érettségizett, utána az orvosi tevékenységet választotta életcélul. Egyetemi tanulmányait Budapesten és Bécsben végezte. 1874-ben avatták orvosdoktorrá, emellett sebész-, szemész- és szülészmesteri oklevelet is szerzett. Saját bevallása szerint fiatal kora óta a közegészségügy érdekelte. Korai közleményeiben (1872) a népbetegségekkel foglalkozott. Ennek ellenére a Wagner János vezette budapesti Belgyógyászati Klinikára került, gyakornokként, majd tanársegédként dolgozott ott.

1877-ben nagy változás történt életében, nem lett belgyógyász. Megnősült, feleségül vette dr. Schwarzer Ferenc leányát, két gyermekük született. Főorvosként belépett apósa magán ideg- és elmegyógyászati intézetébe, ahol 6 évet töltött el és szoros kapcsolatba került a lelki működések vizsgálatával. Családi gyász érte, gyermekei és felesége két éven belül elhunytak. Talán e tragédia is hozzájárult, hogy érdeklődése a lélektani kérdések felé forduljon. Közben elnyerte a Schordann-féle utazási ösztöndíjat. Közel két évet külföldön töltött. Bécsben, Berlinben, Párizsban megismerkedett a pszichofiziológia legkiemelkedőbb képviselőivel. Eme kapcsolatok hatással voltak későbbi munkásságára, önálló reflexelméletének kialakítására (6, 7).

Hazajötte után a budapesti-angyalföldi Országos Elmebeteg-Ápolda igazgató főorvosa lett (1883–1889). Az új épületben az intézetet berendezte, működését elindította. Korszerű intézkedései, kitűnő orvosi munkája mindig a betegek érdekeit szolgálták. Számtalan nehézség leküzdése igazolta kiváló képességeit. Közben 1885-ben újra megnősült, első felesége unokanővérét vette el. Második házasságából két fiú született.

Angyalföldi tevékenysége, tudományos közleményei ismertté tették nevét, 1889-ben a kolozsvári Ferenc József Tudományegyetem Orvostudományi Kara meghívta nyilvános rendes tanárnak az újonnan létrehozott ideg-, elmekórtani és törvényszéki lélektani tanszékre. Lechner Károly a meghívást elfogadta, kinevezését július 9-én megkapta.

Kolozsvárott igen mostoha körülmények között kezdte el munkáját. Klinikája öt külvárosi, összetoldott magánházban volt 22 ággyal, 20 hallgatót befogadó tanteremmel és egy kicsi, gyengén felszerelt laboratóriummal. A nehézségek nem kedvetlenítették el, hihetetlen ambícióval kialakította a tudományos munkához szükséges munkatársi létszámot, legendás tudományszeretete megnyerte a hallgatóságot is. Annak ellenére, hogy sokat javított a körülményeken, minden energiájával arra törekedett, hogy az ideiglenes elhelyezésű klinika helyett korszerű újat létesítsen. Rövid idő alatt olyan nagy tekintélyt szerzett, hogy első alkalommal már az

1892/93. évi tanévben az Orvosi Kar dékánja lett. Az 1907/08., 1917/18., 1919/20., 1920/21. tanévekben is dékáni, több tanévben prodékáni teendőket látott el.

Az 1897/98. tanévre rektorrá választották. Rektori székfoglalóját „Az egyetem énjéről" címen tartotta. A beszéd nagy hatással volt az ünnepi ülés résztvevőire.

Rektorsága után Wlassics Gyula, akkori közoktatásügyi miniszter nemcsak elhatározta, de lehetővé is tette, hogy a Kolozsvári Egyetem klinikái új, korszerű épületekben költözzenek. „1901-ben a nagy orvoskari telep közelében felépült az új elme- és idegklinika egymillió 250 ezer korona költséggel, 200 ágy elme- és 30 idegbeteg számára. A klinika 10 pavilonból állt, s annak terveit a legkisebb részletekig maga Lechner dolgozta ki, annyira, hogy Korb Flóris műépítész, aki a kolozsvári új klinikákat építette, Lechner tervére azt jegyezte meg, hogy „azt minden változtatás nélkül, amint van, fel lehet építeni" – írta erről Buday Kálmán (1).

Lechner figyelme mindenre kiterjedt. Az oktatásnak, a tudományos munkának, a betegek elhelyezésének, ápolásának feltételeire, a betegszobák, folyosók képekkel való díszítésére. A pavilonok körül gondozott kertekben sétálhattak a betegek, részükre újságokat, könyveket biztosított. A szegény, bejáró idegbetegeket ingyen kezelték.

A kolozsvári Elme- és Idegklinika Európa egyik legkorszerűbb intézményévé vált. Vonzotta Magyarországon kívül a környező államokból is a betegeket. Zsakó szavaival: „intézetének pazar és kényelmes berendezése messzeföldön híres volt". A klinika annyira keresett volt, hogy a betegeket hetekkel előbb kellett előjegyezni (8).

Munkássága elismeréseként 1903-ban „udvari tanácsosi" címmel tüntették ki. 1910-ben az Erdélyi Múzeum-Egyesület alelnökévé választották. 1914-ben kitört az I. világháború, Lechner mindkét fia bevonult katonának. Idősebbik, nagyreményű fia, Gedeon (vegyészdoktor, műegyetemi adjunktus) a galíciai fronton eltűnt, hősi halált halt a háború legelején. Lechner a nagy veszteség után a munkába menekült. Klinikáját a civil betegeken kívül a beteg katonák is elözönlötték. Az asszisztencia férfi tagjait elvitték katonának, csak orvosnők segítségére számíthatott. Ekkor kapta meg a Vöröskereszt Tiszti Nagykeresztjét és a Nagy Polgári Érdemrendet (1).

Egyetemi tanárságának 25 éves jubileumát tanártársai, tanítványai és a kolozsvári társadalom 1915-ben nagy szeretettel megünnepelte. Ez alkalomból Emlékkönyvet adtak ki, amely 46 tudományos közleményt tartalmaz. (Dolgozatok Lechner Károly dr. negyedszázados tanári működésének emlékére. Írták és kiadták tanítványai és tanártársai. Kolozsvár, 1915.) „Ez a mindenfelől megnyilvánuló becsülés bőséges magyarázatot nyer Lechner képességeiben és jellembeli sajátosságaiban. Ő egy személyben érzékeny lelkű művész, kutató tudós, társadalmi nevelő és emberies érzéstől áthatott orvos..." – írta róla Buday Kálmán. Miután Erdélyt Romániához csatolták, a Kolozsvári Ferenc József Tudományegyetemet 1919. november 3-án román egyetemmé változtatták. A legtöbb kolozsvári professzor Budapestre menekült. Lechner professzort katonaság távolította el abból a klinikából, amelynek létrehozásában, berendezésében és működtetésében oly sokat fáradozott. A Kolozsvári Egyetemet Budapesten helyezték el, ideiglenesen a budai pedagógiumban és az I. kerületi gimnáziumban, ahol 1920. február 25-én nyílt meg és három féléven át működött (3).

Lechner professzor lelki és emberi nagyságát igazolja, hogy a hontalanság nehéz időszakában mindent elkövetett a Kolozsvári Egyetem újbóli felállítása érdekében. Tanártársai bízva a 70 éves Lechner töretlen akaratában és bölcsességében, az 1920/21. tanévben ezért is az Orvosi Kar dékánjának választották meg ismét. „...Lechner fiatalos lelkesedéssel vállalta a második otthonalapításnak nehéz munkáját és különösen arra törekedett, hogy a volt kolozsvári egyetem Szegeden nyerhessen elhelyezést" – írta Buday (2).

Szeged Város nagy áldozatokat vállaló ajánlatait értékelve az illetékesek a Kolozsvári Egyetem elhelyezésének ügyében Szeged javára döntöttek. Így jött létre az 1921. évi XXV. törvénycikk. Ezzel Szeged Város régen óhajtott vágya is megvalósult, hogy egyeteme legyen. 1921. április 2-án Szegedre érkezett az Egyetemi Bizottság; Tóth Lajos államtitkár és a Kolozsvári Egyetem Orvostudományi Karának tanári küldöttsége – köztük Lechner Károly – hogy a Kar elhelyezésében megállapodjanak. Szegeden az újrakezdés roppant nagy gondjai ellenére sikerült az 1921. október 9-i ünnepélyes tanévmegnyitóig az egyetemi intézeteket és klinikákat ideiglenesen elhelyezni, de az intézetek és klinikák berendezése és felszerelése tekintetében igen sok volt a pótolni való. Az Elme- és Ideggyógyászati Klinika a Pulcz utcai fiókkórház és közkórház telkén levő ún. nyugodt elmebetegek pavilonját kapta meg. A lakásínséggel küszködő Szegeden nagy gondot okozott a tanárok és a munkatársak elhelyezése. Az évekig elhúzódó probléma megoldásáig hat orvoskari professzor – köztük Lechner Károly is – jelentette a Karnak (1921. nov. 25.) hogy kényszerűségből ideiglenesen intézetükben szobákat foglaltak el magánlakásnak (6).

Lechner professzor több évtizedes orvosi munkásságát elismerve a Magyar Tudományos Akadémia 1921-ben levelező tagjává választotta. A későn kapott elismerésnek Lechner Károly örült, „bár az, mint ő mondta, élete alkonyán jött." Székfoglalójának megtartására készült, – „Közérzéseink az értelmi munka szolgálatában" címmel – súlyos betegsége és halála akadályozta meg ebben; azt Schaffer Károly olvasta fel az Akadémia 1923. április 9-i ülésén (1).

1921 őszén már betegen kezdte meg Szegeden a tanítást s a félév végéig hősies helytállással végezte teendőit. Második műtéte nem hozta meg gyógyulását, hosszú szenvedés után 1922. január 19-én, 72 éves korában elhunyt. Január 22-én a Kerepesi temetőben a családi sírboltban temették el. „Végrendeletében Szabó József megemlékezése szerint könyvtárának tudományos művekből álló részét a szegedi klinikájára hagyta. Kéziratait az Akadémiánál helyeztette el.

Lechner Károly elévülhetetlen érdemeket szerzett a magyar pszichiátriai és idegélettani kutatásokban. Munkásságában legjelentősebb reflexelmélete. Egyike az elsőknek, akik a szerzett reflexek átörökíthetőségét bizonyították. A később Pavlov által igazolt idegélettani törvényekre világított rá. Önálló, fiziológiai alapokra épült pszichológiát és pszichopatológiát dolgozott ki. Jelentősek antropológiai, hallucinációkkal, tudatállapot-változásokkal, alvással kapcsolatos vizsgálatai. Kereste a lelki zavarok kémiai okait. Elemezte a gyermek pszichés fejlődését veszélyeztető hatásokat (5, 8).

Szakirodalmi munkássága lenyűgöző, 131 kiadványa, közleménye jelent meg. Publikációs tevékenységét 1886-ban az Orvosi Hetilap díjával, az általa szerkesztett tudományos eszközt (Céphalographe) 1900-ban a Párizsi Világkiállítás díjával tüntették ki. Legjelentősebb munkái közül meg kell említenünk a következőket: Adatok az általános neurózisok alapján kifejlődő kóralakok ismeretéhez, Magyar Orv. Arch. 1891. A psziché materialista alapjai, Orv. Hetil. 1892. A tudatosság ténye szellemi életünk eseményeiben, Athenaeum, Budapest, 1892. 179. old. Psychomechanikai törekvések az elmegyógyászatban, Pallas, Budapest, 1901, 18. old. A női lélek és a feminizmus orvos-természettudományi megvilágításban, Eggenberger-Rényi, Budapest, 1922, 44. old.

Élete nem volt könnyű, kiszámíthatatlan fordulatok, sorscsapások érték. Mindezt sikerült elviselnie, sőt állhatatos munka- és tudományszeretete révén iskolát hozott létre. Sikeres tanítványainak működése ezt igazolja: Szabó József, Benedek László, Nyirő Gyula, Fabinyi Rudolf, Zsakó István, Stief Sándor és mások előmenetelükhöz és sikeres pályájukhoz lechneri indíttatást kaptak.

Lechner Károlyt talán Miskolczy Dezső méltatta s értékelte a legszemléletesebben, amikor 1930-ban „Konstitúció és agybetegségek" című szegedi tanszékfoglaló előadásában így szólt: „Most, amikor Lechner Károly és hűséges tanítványa, Szabó József örökébe lépek, különös elfogódottság vesz erőt rajtam. Tudatában vagyok annak, hogy az ország eme első ideg- és elmeklinikájának milyen munkával és eredményekkel megszentelt drága hagyományai vannak. A ragyogó tehetségű Lechner Károly volt az, aki ennek az egyetemnek ősi székhelyén, Kolozsvárott, olyan mintaszerű pavilonrendszerű intézetet emelt, amelynek a külföld is csodájára járt. Ebben a fényes hajlékban nem kevésbé tündöklő tudományos munka folyt. Az a művészvér, amely Lechner Károly testvérénél, Ödönnél olyan korszakalkotó módon nyilvánult meg, hogy a magyar építőművészeti stílus szinte egyedül néki köszönheti létét, őbenne a természeti jelenségek intuitív módon való meglátásában jutott kifejezésre. Tudományunkat igen sok finom megfigyeléssel, meggyőző elmélettel gyarapította; mindezek betetőzése életének főműve, az összes lelki jelenségek reflexes alapon való megfejtése. Ez a conceptio ... a bonyolult szellemi működésekbe az egyes reflextypusok felismerésével és jellemzésével iparkodik bevilágítani." (4).

„Lechner Károly tanár örök emléket emelt magának tudományos munkálataival, emlékét megörökítik tanítványainak munkái, melyekben olyan sok része van, emlékét hirdeti a kolozsvári intézet, melynek minden kövén, minden téglájan rajta van az ő neve." (írta róla Kenyeres Balázs) (3).

IRODALOM: 1. *Buday, K.:* Lechner Károly 1. tag emlékezete. MTA elhunyt tagjai fölött tartott emlékbeszédek. 1932, *21,* 1-38. – 2. *Buday, K.:* Lechner Károly. Nekrológ. Orv. Hetil. 1922, *66,* 85-86. – 3. *Kenyeres, B.:* 1. t. beszéde Lechner Károly 1. t. ravatalánál 1922. január 22-én. Akadémiai Értesítő. Szerk.: Balogh J. MTA, Budapest, 1923, 67-68. old. – 4. *Miskolczy D.:* Konstitúció és agybetegségek. Orvosképzés, 1930, *20,* 691-700. – 5. *R. Harkó, V.:* Lechner Károly. Orv. Hetil. (Horus), 1972, *113,* 577-579. – 6. *Szabó T., Zallár, A.:* A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem története. 1. rész. Orvostudományi Kar, 1921-1944. SZOTE, Szeged, 1992, 8-9., 16., 18. old. – 7. *Szegedi Egyetemi Almanach.* 1921-1970. Szerk: Lisztes, L., Zallár, A. JATE-SZOTE, Szeged, 1971, 349-350. old. – 8. *Zsakó, I.:* Lechner Károly. Erdélyi Orvosi Lap, 1922, *III,* 79-81.

Szilárd János dr.
Zallár Andor dr.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

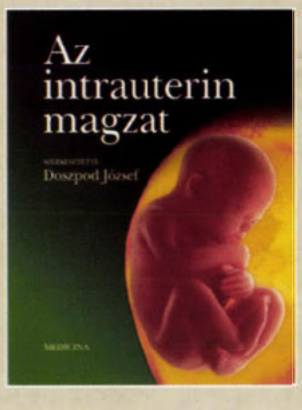
szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos

pályázatok, ösztöndíjak felhívásait

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

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



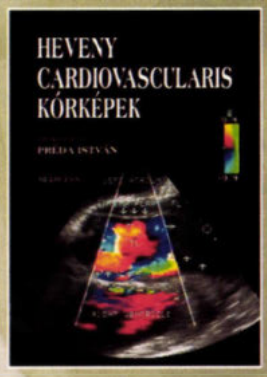
Az intrauterin magzat
Szerkesztette: Doszpod József

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



Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 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 (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

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

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

Andrológia

Induratio penis plastica. Meineke V. (Radiologieniologie d. Bundeswehr, München, Németország): Fortschr. Med., 2002, *144*, 41.

A betegség első tünetei közé tartozik a penis meggörbülése, a fájdalmas közösülés és a penisben tapintható elváltozás. Sajnálatos, hogy sokan restellnek orvoshoz fordulni, pedig a korai kezelés megelőzheti a műtéti beavatkozást.

A betegséget több, mint 250 évvel ezelőtt írta le Peyronie és így róla is nevezték el. Gyakran csatlakozik hozzá egyéb fibromatosus betegség is (Dupuytren-kontraktura, M. Ledderhose, az ujjak kötőszövetes keményedése).

A betegség lényege a tunica albuginea elporcosodása, de kezdetben gyulladásos jeleket is lehet észlelni.

A kórismézés általában egyszerű, bár eleinte nem minden esetben van meg minden tünet. A görbület mértékének a megállapítása fontos. A rendelőben merevedést lehet kiváltani SKAT-tal, de a kezdeti elváltozást el kell különíteni éppen az injekcióval kiváltott hegesedéstől. Otthon készíthet a beteg az erigeált penisről kétirányú fényképet. *[Ref.: Vagy ha nincs polaroid készüléke és restelli a filmet előhívásra beadni, körül is rajzolhatja.]* Ultrahang- és röntgenfelvétel, néha invazív vizsgálatok is szükségesek lehetnek (cavernosographia stb.).

Hasonló elváltozást eredményezhet trauma és tumor is.

Az irodalom számos gyógyszert ajánl, végső soron azonban igen gyakran kerül sor a műtétre, mert idővel igen gyakori a teljes közösülőképtelenség a görbület miatt.

A szerző kiemeli, hogy alig invazív és olcsó módszer a lágy röntgenbesugárzás, ami a gyulladásos jellegű folyamatot is képes megállítani. Különösen akkor hatásos a besugárzás, ha azt már a kezdeti állapotban alkalmazzák.

A betegség gyakoriságára utal, hogy az elhunytak 23%-ában kimutatható.

Aszódi Imre dr.

A penis betegségei. Köhn, F. M. (Dermatologische Klinik d. Technischer Univ. München, Németország): Fortschr. Med., 2002, *144*, 29.

A folyóiratban három cikk foglalkozik a penis betegségeivel és ezeket vezeti be a szerző. Kiemeli, hogy azért is indokolt a téma tárgyalása, mert a szerv betegségei sokkal gyakoribbak, mint ahányszor azt diagnosztizálják. Más szóval az a lényeg, hogy a férfiak mintegy restellik a nemi szerv betegségét azért is, mert nincsenek hozzászokva ahhoz, mint a nők, hogy rendszeresen ellenőriztessék a genitáliák állapotát.

Alapjában véve az lenne a helyes, ha a beteggel elsősorban a háziorvos foglalkozna, de az ő továbbképzésükben e szerv megbetegedései ritkán szerepelnek.

Bonyolítja a helyzetet az is, hogy több szakorvos is illetékes e vonatkozásban, így a bőrgyógyász, az andrológus, sőt a gyermekgyógyász, az onkológus és a radiológus is.

[Ref.: Nem említi ugyan a szerző, de feltehetően az is elriaszt az orvostól nem kevés beteget, ha az orvos nő és restelli épp a nemi szervét lemezteleníteni.]

Aszódi Imre dr.

Belgyógyászat

A hereditaer haemochromatosis, colitis ulcerosa és primer sclerotizáló cholangitis genetikai vonatkozásai. Ponsioen, C. Y. és mtsai (Dept. Int. Med., Hilversum Hosp., Hilversum, Hollandia): Eur. J. Int. Med., 2001, *12*, 518-521.

A colitis ulcerosa (CU) és a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) társulását a két betegségben fellelhető, közös immunológiai zavarral magyarázzák. A gyulladásos bélbetegségek (IBD) csoportjába tartozó CU kialakulásában genetikai hajlamot is feltételeznek. Genetikai tényezők szerepét familiárisan halmozódó PSC-ben is felvetik.

Az IBD és PSC genetikai mechanizmusában az immunválaszért felelős gének játszanak szerepet. A hisztokompatibilitási antigének közül a HLA-DR2, DR9 és a CU között pozitív korrelációt találtak, míg a DR4 vonatkozásában nem. PSC-ben szenvedők 42–50%-ában HLA-DR52 szöveti antigén típus észlelhető, a normálnépességben ennek aránya 28%. A különbség nem szignifikáns.

A HLA-DR locus a 6. kromoszómán, szomszédos a hereditaer haemochromatosis (HH) HFE-nek nevezett hisztokompatibilitási komplexével.

A szerzők 45 éves férfi betegüket kóros májpróbák miatt vizsgálták. Panaszai fáradékonyság, fogyás voltak. Májmegnagyobbodást, kóros funkciós próbákat, gyorsult süllyedést észleltek. A HFE gén mutációját, a máj szövettani leletében vaslerakódását és pericholangitist, a bőrbiopsziás mintában hagymahéjra emlékeztető, PSC-re jellemző szerkezetet figyeltek meg. Mindezek alapján HH, PSC és a kolonoszkópia során nyert szövetminta vizsgálata alapján CU kombinációját állapították meg. Ismételt phlebotomia történt, gyógyszeresen mesalamint alkalmaztak.

A családi anamnézisből egy nőtestvér CU megbetegedése derült ki. Elvégezték a szülők és 3 további testvér májfunkciós, immunológiai és hisztokompatibilitási antigén vizsgálatát. Egy testvérnél fokozott transzferrintelítettséget és a HFE gén mutációjának homozygota formáját találták. Egy testvér szigmoidoszkópos és szövettani lelete IBD-t bizonyított.

Az index beteg hisztokompatibilitási antigén típusa a CU-ra jellemző HLA-DR 15 volt, a PSC-re jellemző HLA-DR3 és DR52a fenotípus mellett. Az ugyancsak CU-ban szenvedő testvér antigénszerkezete nem volt a betegségre jellemző. A két egészséges testvér szöveti antigéntípusa szintén HLA-DR15 volt. Egy testvér haplotípusa a betegével megegyezett, ő izolált HH-ban szenvedett.

A családvizsgálattal feltárt három haplotípus az IBD és PSC oligogenikus öröklődését és/vagy genetikai heterogenitását valószínűsíti, míg a HH monogenikusan öröklődik.

Holländer Erzsébet dr.

Kallmann-szindrómához társuló emlő adenocarcinoma. Mouthon, L. és mtsai (Service de Médicine Inter-

ne, Hôpital Avicenne, Assistance Publique Hôpitaux de Paris and Université Pans-Nordi, Bobigny, Franciaország): Eur. J. Int. Med., 2001, *12*, 522-524.

A férfiak rosszindulatú daganatainak 1%-át kitevő emlőcarcinoma kockázatát növelik az emlő benignus betegségei közül a gynaecomastia, Klinefelter-szindróma, továbbá testicularis zavarok, exogén ösztrogénbevitel, besugárzás, emlőrákra vonatkozó pozitív családi anamnézis. A felsorolt állapotok némelyikében magas ösztrogén/tesztoszteron hányados figyelhető meg. Hypogonadotrophiás hypogonadismushoz társuló emlőcarcinomát férfiakon ezideig nem észleltek. A hypogonadismussal és anosmiával járó Kallmann-szindróma és emlőrák együttes előfordulásáról szintén nincs adat.

A 66 éves, algériai származású, elhízott férfi bal emlőjében 10 éve észlelt fájdalmatlan csomót. A 10 cm átmérőjű, a mellkasfalhoz fixált daganat környezetében pírt, a bal hónaljban 2 cm átmérőjű nyirokcsomót találtak. Jobb oldalon gynaecomastiát figyeltek meg, az elsődleges és másodlagos nemi jelleg alapján hypogonadismust állapítottak meg. A mammográfia rosszindulatú daganatot igazolt. A CA 15.3 és a carcinoembrionalis antigénszint emelkedett, a szövettani vizsgálat eredménye lobularis infiltrativ adenocarcinoma volt. A hormonreceptor-vizsgálatok negatív eredményt adtak. Távoli metastasist nem találtak.

Egyéb vizsgálatok diffúz osteoporosist derítettek ki. A hormonvizsgálatok alacsony tesztoszteron-, LH- és FSH-koncentrációt jeleztek. Az MRI-vizsgálat nem mutatott a hypophysisben anosmiát magyarázó eltérést. A javasolt kemoterápiát a beteg elutasította.

Nyolc hónappal később a tumor és a hónalji nyirokmirigy növekedését észlelték, 20 kg-ot fogyott, csontfájdalmak léptek fel. Szcintigráfiával többszörös csontmetastasist bizonyítottak. Radio- és kemoterápia ellenére a beteg első jelentkezése után egy évvel meghalt.

A Kallmann-szindrómát rendszerint fiatalon, a 2. évtizedben felismerik, és testosteronnal kezelik. A bemutatott esetben a diagnózis megkésett. A gynaecomastia része lehet a szindrómának, s az, valamint az adrenalis androgének perifériás aromatizációja játszhatott szerepet az emlőcarcinoma kialakulásában.

Holländer Erzsébet dr.

Nosocomialis diarrhoea. Bauer, T. M. és mtsai (Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1431-1434.

A nosocomialis diarrhoeát (ND) a kórházi felvétel után több, mint 72 órával fellépő, legalább napi 3 vizes, vagy pépes székürítés jellemzi. Kórházban kezelt betegeken a ND gyakoriságát 6/100, geriátriai betegek körében 30/100 beutalásra becsülik. A betegség jelentősége: növeli az ápolási időt, a társuló nosocomialis fertőzések gyakoriságát, fokozza a mortalitást és a kezelés költségeit.

Az ND okai között iatrogén tényezők (antibiotikumok, citosztatikumok, hashajtók, enteralis táplálás), infekciók (*Clostridium difficile*, enteropatogén és fakultatív enteropatogén baktériumok, vírusok), súlyos gyulladásos és tumoros bélbetegségek, uraemia, hypalbuminaemia, endocrinopathiák szerepelnek.

A kiváltó tényezők egyik része már az anamnézisből kiderül. Az enyhe, gyorsan múló esetek nem igényelnek diagnosztikai erőfeszítéseket. Súlyos, lázzal, hasi fájdalommal, vérzéssel kísért ND esetén laboratóriumi, képalkotó és endoszkópos vizsgálatok szükségesek. Egyidejűleg több betegen észlelt ND higiéniai és izolációs módszerek alkalmazását indokolja.

Az ND infekciózus okai között *Salmonella*-speciesek ritkán szerepelnek. Nagyobb jelentőségű a *C. difficile*-fertőzés, mely főleg antibiotikummal vagy citosztatikummal kezelt betegeken fordul elő. Tartós, súlyos ND-ban elsőként *Clostridium*-fertőzést kell keresni. Az A és B toxin immunoassayvel sem mindig igazolható, ezért a fertőzés alapos gyanújakor a vizsgálatot meg kell ismételni. Immunszupprimált betegekben CMV és más vírusok kimutatása csak kolonoszkópiás anyagból, elektronmikroszkópos vizsgálattal lehetséges.

Antibiotikus kezelést követően kialakult *C. difficile*-toxin pozitív ND a kiváltó gyógyszer adagolásának megszüntetése után többnyire megszűnik. A betegek 1/4-ében azonban a hasmenés állandósul vagy kiújul. Ezekben az enyhe, közepesen súlyos esetekben diéta mellett 7–10 napig tartó metronidazol és/vagy vancomycin kezelés indokolt. Primer terápiarezisztens esetekben, toxikus megacolon, perforatio kialakulásakor sebészi beavatkozás jön szóba, ill. szükséges. Az ND recidiváló formája 95%-ban antimikróbás szerekkel gyógyítható. A kezelés eredményességét iv. imunglobulin, *Sacharomyces*- és *Lactobacillus*-törzsek alkalmazása növeli.

Az ND morbiditása, mortalitása és magas kezelési költségei körültekintő prevencióval csökkenthetők. A megelőzés eszközei: az antibiotikumok adagolásának optimalizálása (javallat, készítmény, időtartam), a hashajtók és enteralis tápoldatok helyes használata, higiénés rendszabályok bevezetése a fertőzés terjedésének megakadályozására.

Holländer Erzsébet dr.

Pancytopenia és intrahepaticus cholestasis korábban Hodgkin-kórban szenvedő betegben. A késői relapsus eredményes kezelése nagy adag pulzatilis szteroid terápiával. Coppola, A. és mtsai (Department Clinical and Experimental Medicine, University Naples, Frederico II, Naples, Olaszország): Eur. J. Int. Med., 2001, *12*, 515-518.

Hodgkin-kórban (HK) a relapsus átlagosan 3 éven belül bekövetkezik, de előfordul akár 15 év is tünetmentesen. A relapsus gyakran atípusos, extranodalis tünetekkel jelentkezik.

A szerzők 47 éves betege 7 éve HK (III B stádium) miatt 12 alkalommal citosztatikus kezelésben és teljestest-besugárzásban részesült. A rendszeres ellenőrzések alkalmával panasz- és tünetmentes volt, csupán a cholestasisra utaló enzimek szintjében észleltek állandó, enyhe emelkedést.

A vizsgálatok során mérsékelt májmegnagyobbodást, gyorsult vérsejtsüllyedést, progresszív anaemiát, pancytopeniát, az alkalikus foszfatáz, szérumbilirubin-, LDH- és gamma-GT-szint növekedését figyelték meg. A csontvelőben kevés nuclearis elemet láttak, a máj szövettani vizsgálat negatív volt. A következő hetekben a hepatomegalia fokozódott, jobbszívfél-elégtelenség alakult ki.

A beteg transzfúziókat, cardiacumokat, antibiotikumot, 8 mg betamethasont kapott, utóbbit 3 napig csökkentett adaggal folytatták. Láza megszűnt, a cholestasis jelei néhány nap múltán csökkentek. A perifériás vérkép is kedvezőbb lett, a transzfúziós szükséglet mérséklődött.

Három héttel később a nagy adag methylprednisolont megismételték, melyet a haemostatus további javulása követett. A csontvelő vizsgálata hypocellularitast mutatott fibroblastokkal és nagy atípusos mononuclearis sejtekkel (Hodgkin-sejtek). Citosztatikumot és prednisolont adtak, melyeket a beteg halálát okozó mycoticus pneumonia kialakulásáig folytattak.

A HK késői relapsusa férfiakban és nodularsclerosis szövettani típusú kórformában gyakoribb. A késői relapsusra jellemző a súlyos általános tünetek hirtelen fellépése, a nagyobb tumormassza hiánya és a progresszív

pancytopenia. Mindezek és az extranodalis lokalizáció késleltetik az alapbetegség recidívájának felismerését.

Extranodalis HK-ban gyakori a csontvelő és a máj érintettsége. Intrahepaticus cholestasist csak néhány esetben figyeltek meg, s jellemzőnek tartják e kórformára a máj lymphocytás infiltratióját vagy az epeutak károsodását. Utóbbi a citokinek toxicitásának következménye. A bemutatott betegben – jobbszívfél-elégtelenséggel súlyosbítva – valószínűleg ez a mechanizmus volt a cholestasis kiváltó oka. *[Ref.: Post mortem szövettani vizsgálat a közleményben nem szerepel].*

Holländer Erzsébet dr.

Dermatológia

A nemi úton terjedő betegségek. Pflieger-Bruss, S., Schill, W. B. (Dermatologie-Andrologie d. Univ. Giessen, Németország): Fortschr. Med., 2002, *144,* 36.

A nemi úton terjedő betegségek (STD), beleértve a hagyományos nemi betegségeket is, az utóbbi időben mind gyakoribbak. Ezek különböző bőrelváltozásokkal (fekély, pustula, papilla stb.) és folyással is járhatnak.

A kórokozót kell először azonosítani, és ennek megfelelően szükséges a gyógyszert kiválasztani. Legtöbb esetben ajánlatos a fertőző forrást megkeresni és párterápiát ajánlani.

Gombás fertőzés esetén gondoljunk cukorbetegségre. A lues napjainkban újra terjed, ezzel részletesen foglalkozik a szerző, de a referátumban megelégedhetünk azzal, hogy felhívjuk a lehetőségre a figyelmet és ne bagatellizáljuk el a gyanús panaszokat sem.

Aszódi Imre dr.

A penis bőrbetegségei. Köhn, F. M. (Dermat. Klinik d. Techn. Univ. München, Németország): Fortschr. Med., 2002, *144,* 30.

A bőr megbetegedései megjelenhetnek a penis bőrén is, ezért ha a beteg a penis bőrének elváltozására panaszkodik, érdemes a beteget levetkőztetni, és ha a bőrre vonatkozik a panasz, a penist is megtekinteni. Arra is felhívja a szerző a figyelmet, hogy egyes betegségek bőrjelenségei eltérően mutatkoznak meg a körülmetélteken és a fitymával rendelkezőkön.

A psoriasis és a lichen ruber planus a leggyakoribb bőrbetegség, ami a penisre is kiterjed.

A Reiter-szindroma egyik eleme lehet a balanitis circinata. A balanitis gyakran kiújul, éspedig többnyire gyulladás miatt. Egyes gyógyszerek okozta kiütések megjelenhetnek a penisen is.

Végezetül a rákra is gondolni kell és ezért is célszerű lenne, ha a férfiak is rendszeresen járnának rákszűrésre.

Aszódi Imre dr.

Diabetológia

A glukagonszerű peptid 1 hatása hathetes kezelés során 2-es típusú diabetesesek glykaemiás kontrolljára, az inzulinszenzitivitásra és a β-sejt-funkcióra: párhuzamos csoportvizsgálat. Zander, M. és mtsai (Dept. of Endocrinol. 541, Hvidovre Hosp., Kettegaards Allé 30, DK-2650 Hvidovre, Dánia): Lancet, 2002, *359,* 824-830.

A glukagonszerű peptid 1 (GLP-1) olyan intestinalis peptidhormon, amely normális körülmények között a táplálékbevitel hatására szekretálódik és jelentős szerepet játszik a postprandialis vércukor-koncentráció szabályozásában. 2-es típusú diabetesben a GLP-1-szekréció alacsonyabb, mint a normális anyagcseréjű betegekben, s ez arra utal, hogy a hormonnak szerepe lehet a 2-es típusú diabetes patogenezisében (*Lugari R.:* Horm. Metab. Res., 2000, *32,* 424-428.).

Az ismert dániai diabetológusok ezeket az adatokat is figyelembe véve próbáltak arról meggyőződni, hogy 2-es típusú diabetesesekben a tartós subcutan infúzióba adott GLP-1 ugyanilyen formában bejuttatott sóoldattal szemben előnyösen változtatja-e meg a diabeteses anyagcserét *hathetes terápiás vizsgálat* során. Összesen *19 beteg* vett részt a terápiás vizsgálatban. A 2 csoportra osztott betegek klinikai adataikban lényegesen nem tértek el egymástól, a GLP-1-gyel és a sóoldattal kezelt csoportban azonos számú beteg kapott korábban valamilyen per os antidiabetikumot. Ezek szedését 3 héttel a terápiás vizsgálat indulása előtt a betegek abbahagyták. A GLP-1- és a sóbevitellel végzett terápia megkezdése előtt, majd 1 hét múlva és a hathetes kezelés befejeztekor részletes vizsgálatok történtek a β-sejt-funkció viselkedését illetően (hyperglykaemiás clamp technikával), a plazmaglukóz, inzulin, C-peptid, glukagon és szabad zsírsavak alakulását 8 órás profil meghatározásával követve. Mindezeken túl a betegek 100 mm-es vizuális analóg skálán jelezték esetleges panaszaikat, étvágyuk alakulását. Induláskor és befejezéskor meghatározták az inzulinszenzitivitást (hyperinsulinaemiás euglykaemiás clamp technikával), a HbA_{1c} koncentrációját és a fruktózaminszintet.

A kontrollnak számító sóoldattal kezelt betegek esetében lényegesebb változásokat a kezelés során nem észleltek, de a fruktózaminkoncentráció szignifikánsan növekedett. Ezzel szemben a *4,8 pmol/kg/min infúziós adagolású GLP-1-szignifikánsan csökkent,* úgyszintén a *HbA_{1c}* és a *fruktózamin értéke is.* A szabad zsírsavak ugyanilyen csökkenést mutattak, mégpedig a kezdeti éhomi érték 30%-kal, a nyolcórás profilvizsgálat során pedig 23%-kal csökkent. A gyomor ürülését gamma-kamerával ellenőrizték, ezt a GLP-1-kezelés gátolta. A betegek testsúlya a vizsgálat végére 1,9 kg-mal csökkent, s ez részben magyarázható volt az étvágy csökkenésével is. Az *inzulinszenzitivitást* és a *β-sejt-funkciót* egyaránt *szignifikánsan javultnak* véleményezték a GLP-1-kezelés során.

A vizsgálat hátránya az állandó GLP-1-bevitel szükségessége, de ez subcutan infúzió formájában megoldható. A biztató rövid távú eredmények alapján a tartós terápiás vizsgálat feltételeinek megteremtése is indokoltnak látszik.

Iványi János dr.

Az inzulin aspart összehasonlítása a pufferezett reguláris inzulinnal és az inzulin lisproval állandó subcutan infúzióban. Randomizált tanulmány 1-es típusú diabetesben. Bode, B. W. és mtsai (Atlanta Diabetes Associates, 77 Collier Rd. NW, Suite 2080, Atlanta, GA 30309, USA): Diabetes Care, 2002, *25,* 439-444.

A korábbi és általánosan el nem terjedt állandó jellegű inzulininfúziós terápia újabban ismét az érdeklődés homlokterébe került, ennek subcutan formája is. Előnyét abban látják, hogy a súlyos hypoglykaemiák ritkábban fordulnak elő, mint a naponta többször adott inzulin mellett, másrészt azt állítják, hogy az inzulin bevitelét ezzel a módszerrel megfelelő pumpával könnyebben lehet szabályozni.

A több gyógyszergyár által támogatott jelenlegi közleményben az USA 13 intézete által ellenőrzött állandó subcutan infúziós inzulinkezelés 16 hetéről számolnak be a szerzők. A vizsgálat célja az volt, hogy a nyújtottabb és rövidebb hatású inzulinanalógok mennyiben egyenértékűek vagy jobbak a hagyományos in-

zulinnál. A négyhónapos terápiás vizsgálatban 146 1-es típusú cukorbeteg vett részt. Előzetesen őket már 3 hónapon keresztül kezelték tartós subcutan inzulininfúzióval. A tulajdonképpeni vizsgálat indítása előtt valamennyi beteg a Velosulin nevű Novo-Nordisk hagyományos inzulint kapta, és ezzel rendezték a betegek szénhidrátháztartását. A pumpakezeléshez csatlakozva a főétkezések előtt bolusban is adtak inzulint. Ennek az előkísérletnek a végén kezdték el randomizáltan az inzulin aspart, az insulin lispro és a Velosulin adását, illetve ez utóbbinak a folytatását. Az így 3 csoportra osztott betegek közül a legkevesebbet inzulin lisproval kezeltek, de a klinikai és demográfiai jellemzők a három csoportban alig tértek el egymástól. Azonos volt a betegek indulási HbA_{1c}-szintje (7,3–7,5), az inzulin napi dózisa (0,5–0,7 E/kg egész napra számítva), valamint a bolus adagja (0,2–0,4 E/kg) és azonos volt a bazális inzulin adagja is mindhárom csoportban (0,3 E/kg). A hatásosságot a HbA_{1c}-érték alakulásával, valamint a 8 pontos napi cukorprofillal nézték. A subcutan infúziós formában bevitt inzulinok biztonságosságát részben a hypoglykaemiás epizódok, részben az esetleges hyperglykaemiák előfordulásával lejezték, és a nemkívánt reakciókat is feljegyezték.

A HbA_{1c} értéke lényegében mindhárom csoportban változatlan maradt a 4. hónap végén, szignifikáns különbséget nem észleltek. Ugyancsak hasonló arányban jelentkeztek a hypoglykaemiás epizódok is, ezek hónapra és betegre számított aránya is hasonló volt. Ami a használatos pumpák meghibásodását (eltömeszelődés, elzáródás) illeti, ezek szerencsére elenyészően ritkán fordultak elő (kevesebbszer 1-nél 4 hétre számítva).

A 3 fajta inzulin állandó infúziós formában való bejuttatása között tehát lényegi különbség nem volt, viszont az analóg inzulinok hatására a 8 pontos vércukorprofil értékeiben nem voltak akkora kitérések, mint a hagyományos inzulinnal kezeltekben. A hypoglykaemiák, ezek közül is az éjszaka jelentkező hypoglykaemiák az inzulin asparttal kezeltek között szignifikánsan kevesebbszer fordultak elő, különösen a hagyományos inzulinnal kezeltekhez viszonyítva. Hyperglykaemia legkevesebbszer az inzulinanalógokkal kezeltekben fordult elő, ketoacidosist nem észleltek. Sem az életfunkciókban, sem az EKG-lelet esetleges változásában vagy a laboratóriumi leletekben nem volt különbség a 3 csoportban.

Iványi János dr.

Lábfekély és alacsonyabb végtagamputáció 2-es típusú diabetesesekben a holland elsődleges egészségügyi gondozás területén. Muller, I. S. és mtsai (Rutten G. E. H. M. = Julius Centre for General Practice and Patient Oriented Res., Univ. Med. Centre Utrecht, P. O. Box 85060, 3508 AB Utrecht, Hollandia): Diabetes Care, 2002, *25*, 570-574.

A nijmegeni egyetem családorvosi tanszékéhez tartozó kutatók 10 családorvosi praxisban 26 családorvos bevonásával azt vizsgálták kb. 45 500 lakosból 1993–1998 között, hogy az ezen idő alatt összegyűjtött 2-es típusú diabetesesek milyen lábproblémákkal jelentkeznek, körükben a lábfekély és a műtétek hogyan alakulnak.

A betegek a Nijmegen Monitoring Project programjának megfelelően 3 havonként kerültek monitorozásra, és teljes vizsgálatuk évente történt, amikor is a lábak részletes vizsgálatára is sor került. Ebben a vonatkozásban 6 csoportot különböztettek meg, az eltérés nélküliektől a már amputáción átesettekig. A vizsgálatban adatokat szolgáltató orvosokat havonként hívták összejövetelre, ezen részletesen megbeszélték a diabeteses lábfekélyekkel és az esetleges amputációkkal kapcsolatos teendőket.

A 6 év alatt a 2-es típusú diabetesesek száma 511-ről 665-re növekedett, a lábfekélyek évenkénti incidenciája 1,2–3,0% között váltakozott, 25%-uknak már kiújuló ulcusos epizódjaik voltak. Az alacsonyan elvégzett lábamputációk évi incidenciája 0,5–0,8% volt. *52 betegen 73 ulcusos epizódot találtak*, ezek többsége egyoldali volt. Az 52 betegből *26 halt meg a vizsgált 6 esztendő során*. Összesen *15 betegen* történt *28 amputáció*, a legtöbb az ujjakon, a számok felfelé haladva növekedtek, 9 betegnek viszont már térd feletti csonkolására került sor. A betegek többségének súlyos perifériás vascularis betegsége volt, többszöri amputáció a 28 esetből 8-ban történt, a betegek 2/3-a férfi volt. A mortalitási arány az amputáltak körében igen magas volt, a 15 betegből 10 halt meg (fertőzéses szövődmények, cerebrovascularis, myocardialis történések, szívelégtelenség). Az adatokból az is kiderült, hogy a lábproblémás betegek *idősebbek* voltak, mint azok a diabetesesek, akiknek nem volt lábproblémájuk (75 év vs. 67 év), többségüknek volt már *egyidejűleg cardiovascularis megbetegedése* is (70% vs. 30%), legalább *egyik oldalon a perifériás pulzus hiányzott* (67% vs. 38%) és a retinopathia is gyakrabban fordult elő az észlelés utolsó 3 évében.

A 73 fekélyes epizód felét a családorvosok észlelték, s ezért felelősségük is megnövekszik. A nijmegeni munkacsoport éppen ezért feltétlen szükségesnek látja a csoportpraxisban részt vevő és az elsődleges diabetesgondozást végző orvosok havonkénti tájékoztatását, ebben a diabeteses betegek lábápolásának kiemelt hangsúlyozását is.

Iványi János dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányzás és a légúti gyulladás kapcsolata enyhe asthmában szenvedő betegek esetében. Chalmers, G. W. és mtsai (különlenyomat: Thomson, N. C. Department of Respiratory Medicine, Western Infirmary/Gartnavel General Hospital, 1053 Great Western Rd, Glasgow G12 1YN, Anglia): Chest, 2001, *120*, 1917-1922.

Az asthma (a.) krónikus légzőszervi gyulladásos betegség, melynek kialakulásáért a légúti gyulladás, a reverzíbilis bronchoconstrictio és a bronchialis hiperreaktivitás felelős. A légúti gyulladás szerepét általában nem dohányzó a.-s betegek esetében vizsgálták, és csak kevés adatot ismerünk a dohányzó a.-sokkal kapcsolatban.

A szerzők a kérdést 66 stabil (2 hónapja nem volt légzőszervi fertőzése, nem kapott szteroidot és/vagy antibiotikumot), csak inhalációs hörgőtágító kezelésben részesülő a.-s (31 dohányos), valamint 30 nem a.-s (15 dohányos) bevonásával tanulmányozták. Vizsgálták a köpet sejtösszetételét, illetve a sejtszámot, az interleukin- (IL-) 8 és az eozinofil kationos fehérje (ECP) mennyiségét, valamint a bronchialis hiperreaktivitást.

A legmagasabb sejtszám a dohányosok köpetében volt. A dohányzók mindkét csoportjában neutrofil dominanciát illetve emelkedett IL-8-szintet észleltek. A köpetben észlelhető eozinofil szám és az ECP-szint az a.-ok mindkét csoportjában magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. Tehát a.-s betegek esetében az eozinofil, dohányosoknál a neutrofil gyulladás a jellemző. Dohányos a.-s betegek esetében a légzésfunkciós értékek fordítva aránylanak a köpet IL-8 mennyiségéhez és eozinofil arányához, illetve pozitívan a dokumentált dohányzási anamnézishez. A légzésfunkciós vizsgálatok bizonyítják, hogy a dohányos a.-ok spirometriás értékei rosszabbak, mint a nem do-

hányzó a.-oké. Ezért feltételezhető, hogy a dohányzás miatti neutrofil dominancia rontja a már meglévő a.-s gyulladást.

Az a.-s eredetű légúti gyulladás szteroidra (inhalációs, szisztémás) általában jól reagál és a tünetek, illetve a gyulladásos markerek javulnak. A vizsgálatok szerint az a.-s dohányosok esetében a neutrofil légúti gyulladás fokozódik, és a köpet IL-8-tartalma nő. Mivel eddig nem bizonyított, további vizsgálatoknak kell eldönteni, hogy hatásos-e, és ha igen, hogy minősíthető a szteroidkezelés effektusa neutrofil gyulladás esetén.

Károlyi Alice dr.

Endokrinológia

A parathormon terápiás alkalmazása. Leischker, H. és mtsa (St Bonifatius Hospital, Abt. Inn. Med., Wilhelmstrasse 13, 49808, Lingen (Ems), Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 624.

A közlemény rövid áttekintést nyújt a parathormon (PTH) terápiás alkalmazásának történetéről, lehetséges indikációs területeiről.

1932 óta ismert, hogy a PTH a csontszöveten anabolikus hatást fejt(het) ki. Azóta tisztázódott, hogy a PTH folyamatosan magas szintje (például primer hyperparathyreosisban vagy folytonos intravénás alkalmazás mellett) esetén a PTH a csontszövetre katabolikus, 24 óránként történő pulzatilis adagolás mellett azonban anabolikus hatású (a jelenség PTH-paradoxonként ismert).

A PTH postmenopausalis osteoporosisban történő terápiás alkalmazását vizsgáló, mindeddig legnagyobb, multicentricus, placebokontrollált vizsgálatról szóló közleményt 2001-ben publikálták. 21 hónapon át történt, 20 és 40 μg dózisú PTH(1-34)-kezelés során minden vizsgált régióban növekedett a csontsűrűség. A csigolyatörések száma 65%-kal, az egyéb lokalizációjú törések száma 53%-kal csökkent. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai: émelygés, fejfájás, szédülés és lábikragörcs, továbbá enyhe hypercalcaemia (dózistól függően 11, ill. 28%-os gyakorisággal). A 3 évre tervezett vizsgálatot 1998 decemberében azért állították le, mert időközben olyan állatkísérletes adat került közlése, mely szerint 480, teljes élettartama alatt PTH-nal kezelt patkányból 8-ban osteosarcoma alakult ki (az extraossealis daganatok száma nem változott). A PTH terápiás alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi ismereteink alapján a PTH hatékony antiosteoporoticus készítménynek tekinthető. A PTH-nal történő kezelés hosszú távú mellékhatásainak nem ismert volta és a készítmény előállításának magas költsége korlátozza a terápiás alkalmazás lehetőségeit, feltehetően csak a legsúlyosabb osteoporosisok kezelésében kerülhet sor a jövőben alkalmazására. Jelenleg is folynak antiosteoporoticus vizsgálatok PTH és alendronat szekvenciális adagolásával, továbbá PTH-analógokkal. A már kifejlesztett, a PTH-nál kisebb molekulasúlyú PTH-analógok a remények szerint oralisan vagy nasalisan is alkalmazhatóak lesznek.

A PTH egyéb irányú terápiás alkalmazásával kapcsolatban is bíztatóak az eredmények. Állatkísérletes adatok szerint gyorsítja a csonttörések gyógyulását – gyermekkori csonttörések gyógyítására tervezik a PTH ezirányú hatását kihasználni. Liposomalis krém formájában történő lokális PTH-adással gyorsítható a psoriasis gyógyulása. Lehetséges, hogy a PTH az arthroticus eredetű csonterosiók kezelésében is szerepet játszhat.

Tóth Miklós dr.

Intervenciós radiológia

Intracoronariás β-besugárzás az in-stent restenosis kezelésében: az INHIBIT randomizált tanulmány. Walksman, R., Raizner, A. E., Yeung, A. C. és mtsai (Cardiovascular Brachytherapy Institute, Washington, USA): Lancet, 2002, *359*, 551.

Az in-stent restenosis a coronariastentelés fő limitáló tényezője. A γ-sugárzás restenosist csökkentő hatása ismert. A szerzők az intracoronariás β-sugárzás hatását hasonlították össze placebocsoporttal. A restenosis megjelenésének gyakorisága 7–37%, az elváltozás morfológiája és a beavatkozásit technika függvényében. A beszűkülés neointimalis proliferáció következménye, mely lehet fokális vagy diffúz. A restenosis kezelése közbeni cardialis történés aránya 21–70%. Az intracoronariás ^{192}Ir γ-besugárzás három randomizált tanulmány alapján csökkenti a restenosist (45 mm-nél rövidebb elváltozás esetén). A β-sugárzás (^{90}Sr/y) hatását is bizonyították 20 mm-nél rövidebb elváltozás esetén. A szerzők egy új β-sugár-forrás (^{32}P) hatását vizsgálták. Az eszköz három részből áll. A sugárforrás 0,018 inches nitinol drót, a foszfor a distalis végtől 27 mm-re van implantálva. A centrális pozíciót 2,5, 3,0 és 3,5 mm átmérőjű ballon biztosítja. A sugárforrás bejuttatása automatikusan történik.

A tanulmányban 332 beteget vizsgáltak, akiknél 50%-ot meghaladó volt a restenosis mértéke. Az elváltozást ballonangioplasticával, lézerangioplasticával, atherectomiával vagy ismételt stentbeültetéssel kezelték. Ezt követően pozícionálták a ballont, majd juttatták be a sugárforrást (a placebocsoportban az inaktív drótot). Utókezelésként az összes beteg aspirint kapott egy éven keresztül. Az első 69 beteg, akiknél stentbeültetés is történt, 30 napig kapott ticlopidine-t, a következő 29 beteg (új stenttel vagy anélkül) 90 napig ticlopidine-t vagy clopidrogelt. A betegek 39%-a kapott thrombocytaaggregáció-gátlót 1–3 hónapig, 31%-uk 3–6 hónapig, 30%-uk több, mint 6 hónapig. A sugárdózis 20 Gy volt 1 mm-re a lumentől. A betegek 50%-a kapott besugárzást, 50%-a placebót, 314 beteg (95%) eredményei voltak értékelhetők.

Az utánkövetés során (290 nap) szignifikáns különbséget találtak a két csoport között. A placebocsoportban 56 (34%), a besugárzott csoportban 39 (24%) cardialis történést regisztráltak. A késői thrombosis és az elzáródás aránya a két csoportban megegyezett. A stentbeültetés és a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés időtartama nem korrelált a késői thrombosis kialakulásával. Az INHIBIT tanulmánynak voltak korlátai: a betegek 5%-a nem kapott kezelést technikai, vagy egyéb okokból. A követési idő mindössze 290 nap volt.

Rostás Tamás dr.

Képalkotó eljárások

Az ^{18}F fluorodeoxiglukózzal (FDG) végzett pozitronemissziós tomográfia (PET) szerepe a malignus betegségben szenvedőkben keletkező új kóros pulmonalis elváltozás értékelésében. Lee, J. és mtsai (7224 Beacon Terrace, Bethesda, MD 20817 USA): Chest, 2001, *120*, 1791-1797.

Az irodalom szerint az FDG-val végzett PET magasan szenzitív és specifikus vizsgálat a malignus betegségben szenvedők új pulmonalis rtg-árnyékának megítélésében. Egyesek meg-

próbálták a vizsgálóeljárást metastaticus daganat, recidiváló tüdőrák, illetve benignus tumor esetében külön értékelni, megállapításaik azonban ellentmondók voltak.

A szerzők retrospektiven tanulmányozták azoknak a kórtörténetét, akiknél 1997–1999 között új pulmonalis röntgenárnyék miatt PET-vizsgálat történt, és a betegek további sorsáról a kezelőorvosokhoz küldött kérdőív alapján tájékozódtak. A követési idő 3 hónap és 3,5 év közötti volt.

A vizsgált 196 beteg közül 71 esetében lehetett a diagnózist megállapítani (47 alkalommal hisztopatológiai vizsgálattal, 24 eseten a követés során észlelt dinamika alapján). A teljes anyagban 5 téves negatív és 7 téves pozitív eset volt, a szenzitivitás 88, a specificitás 75, a negatív prediktív érték 81, a pozitív 84% volt. A téves negatívak közül 4 primer tüdőtumor, 1 mammacc.-metastasis, a téves pozitív esetekben mycobacteriosis, hamartoma, sarcoid és aspecifikus gyulladás volt a diagnózis. Azokban az esetekben, ahol nem volt tumoros anamnézis (n = 37), a PET szenzitivitása 95, specificitása 82, a negatív prediktív érték 93, a pozitív prediktív érték 85% volt.

Megállapítják, hogy a PET szenzitivitása legnagyobb új malignus elváltozás esetén, kevésbé szenzitív azonban metastaticus, illetve recidiváló pulmonalis malignus elváltozás fennállásakor.

Károlyi Alice dr.

Költség és haszon

Mikor költséghatékony megváltoztatni az egészségügyi ellátók szokásait? Mason, J. és mtsai (Centre of Health Services Research, University of Newcastle Upon Tyne, 21 Cleremont Pl., Newcastle Upon Tyne NE2 4DA, Anglia): JAMA, 2001, *286*, 2988-2992.

A gazdasági analízisek gyakran számolják a különböző kezelési módok alkalmazásának költségeit és előnyeit a klinikai bizonyítékokra alapozva. Ezek a számítások nem tartalmazzák azonban azt a költséget, amibe a módszerek klinikai adaptációi kerülnek. Fontos kutatási eredmények gyakran nem fordítódnak le automatikusan a gyakorlatra, míg új és jól eladható termékek időnként nagyobb üzleti részesedést érnek el, mint amit hozzáadott értékük és előnyük alapján érdemelnének. Következésképpen, az egészségügyi irányításnak több járulékos forrást kell fordítani arra a célra, hogy befolyásolni tudják az orvosok szokásait a kívánatos változások elérésének érdekében a klinikai gyakorlatban.

A szerzők egy vázlatot készítettek, hogy feltárják az orvosok szokásainak megváltoztatásának költségeit. Két példát alkalmazva próbálják megkülönböztetni a kezelés költséghatékonyságát (a hasznos költségek és a kezelés előnyei) és a szervezés költséghatékonyságát (kombinálva a kezelés költség hatékonyságát az elért változás kivitelezésének költségével és nagyságával).

Angliában egyértelmű, hogy az ACE-inhibitorokat kevesebbet használják szívelégtelenségben, mint kellene, amíg az antidepresszánsok újabb csoportjait széleskörűen alkalmazzák az első vonalban. Minden depressziós beteget első vonalbeli SSRI-ral kezelnek triciklusos antidepresszánsok helyezett, és így esetenként átlagosan 75 dollár járulékos költség keletkezik lényeges klinikai előny nélkül.

Az, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek nem kapnak ACE-inhibitort, egy költséghatékony kezelés visszautasítását jelenti, ami 2156 dollár/életévnyereséget jelentene.

A szokások megváltoztatásának azonban költségei vannak. Egy egészségügyi vezető számára a gazdaságilag nem optimálisan dolgozó ellátó munkája javítható lehet, de mit lehet tenni és mennyiért? A válasz a szükséges lépések számától függ.

Az orvosi szokások befolyásolásának költségeit és előnyeit egy táblázatban mutatják be a szerzők. Kitűnik, hogy az egészségügyi irányítás számára a költséghatékonyság vonzó azokban a kezelésekben, amelyek magas költséghatékonyságúak és nem vonzó, mikor a kezelés költséghatékonysága nem egyértelmű.

Olcsóbb kivitelezési eszközök csökkentik a kimenetel eredményességét. Hasonlóan a betegségek magasabb előfordulása, nagyobb praxisméret vagy sokáig elhúzódó változások mind csökkentik az eredményességet.

A családorvosok oktatása kiemelkedő fontosságú ebben a munkában. Az oktatás egyik nem elhanyagolható jelentőségű formája a gyógyszergyártók által valósul meg, ez az egyik módszer, mely hatással van a gyógyszerfelírási szokásokra.

Egy jelenlegi randomizált kontrollált tanulmány kiderítette a módszer értékét, összehasonlítva az ACE-inhibitorok és az antidepresszánsok felírásai szokásait. 1128 beteg adatait gyűjtötték össze 102 orvostól 69 praxisban. A családorvosi praxisok önmagukat csoportokba vonták össze, átlagosan 3–4 orvos és kb. 6000 regisztrált személy volt egy-egy csoportban.

Figyelték, hogy a praxisok milyen arányban tartják be a tanult módszereket, az átlagos „betartási arány" 40% volt. Ez az arány a kisebb praxisokban 13,5%-kal volt jobb az alap „betartási" rátához viszonyítva.

Megbecsülték a változtatásokhoz szükséges költségeket, ez praxisonként 11 690 dollárnak bizonyult. A hatás megvalósítása 446 dollár/életév az ACE-inhibitor-kezeléskor szívelégtelenségben, a megtakarítás 2602 dollár/életév. Az SSRI-ok használatának csökkentésének elősegítése a triciklusos antidepresszánsokkal szemben nem volt költségmegtakarító: a költség per beteg 82 dollár, ami felülmúlta a szokásos megváltoztatásából eredő költégmegtakarítást (75 dollár).

Milyen költségek befolyásolják egy-egy módszer bevezetését: oktató személyek toborzása, kiképzése, reklámanyagok elkészítése. Angliában és Walesben kötelező elkészíteni az evidence-based medicine-n alapuló auditálást mely növeli a költségeket.

Az idő hatását is vizsgálták a szokások megváltoztatásának tartósságára. Az ERBOR tanulmányban a segítség pontos betartását mérték egy alap és 12 hónap után. A vizsgálat azt mutatta, hogy a teljes hatás hat hónap után 50%-kal csökkent.

Móczár Csaba dr.

Lipidológia

Diéta és simvastatin hatása a szérumlipidekre, inzulinra és antioxidánsokra hypercholesterinaemiás férfiakban. Jula, A., Marniemi, J., Huupponen, R. és mtsai (Research and Development Centre of the Social Insurance Institution, Turku, Finnország): JAMA, 2002, *287*, 598-605.

A HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal (statinokkal) történő koleszterincsökkentő kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást ismert koszorúérbetegek és nagy rizikóval rendelkező egészséges férfiak esetében. Kevés adat ismert azonban a statinkezelés és/vagy diéta inzulinérzékenységre, keringő antioxidáns vitaminok és provitaminok szintjére, valamint az LDL oxidációjára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A szerzők célja annak kimutatása volt, hogy

hogyan hat a statin (simvastatin) és a diéta (kevés telített zsírsavat tartalmazó, egyszeresen és többszörösen telitetlen zsírsavakban, gabonában, gyümölcsökben, zöldségekben gazdag diéta) a szérumlipidekre, a glukózra, az inzulinra, valamint az antioxidánsokra.

A vizsgálatban 120, előzőleg nem kezelt, hypercholesterinaemiás (éhomi koleszterinkoncentráció 6,0 és 8,0 mmol/l közötti, éhomi szérumtriglicerid-szint < 3,0 mmol/l) 35 és 64 év közötti finn férfi vett részt. Kizárták azokat a férfiakat, akiknek BMI-je > 32 kg/m^2, anamnézisében koszorúérbetegség, cerebrovascularis betegség, claudicatio és gyógyszerrel kezelt hypertonia, hyperlipidaemia vagy diabetes szerepelt. A beválasztott egyének 4–6 héten keresztül placebót kaptak, majd ezután randomszerűen 2 csoportba (60–60 fő) osztották szét őket. Az egyik csoport tagjai nem változtattak étrendi szokásaikon, míg a másik csoport tagjainál a fent említett diétás kezelést kezdték el. Mindkét csoportban további randomizáció történt, amely során a 4 alcsoportból 2-ben a betegek simvastatint kaptak (20 mg/nap), míg a másik 2 alcsoportban placebót szedtek 12 héten keresztül. Ezt követően megcserélték a kezelést, azaz, aki eddig placebót szedett, az simvastatint kapott és fordítva, szintén 12 héten át. A vizsgálatot mindenki befejezte.

A diétás kezelés hatására az összkoleszterin 7,6%-kal ($p < 0,001$), az LDL-koleszterin 10,8%-kal ($p < 0,001$), a HDL-koleszterin 4,9%-kal ($p = 0,01$), az apolipoprotein B 5,7%-kal ($p = 0,003$), a széruminzulin 14,1%-kal ($p = 0,02$) és az alfa-tokoferol 3,5%-kal ($p = 0,04$) csökkent. A simvastatinkezelés hatására az összkoleszterin 20,8%-kal, az LDL-koleszterin 29,7%-kal, a triglicerid 13,6%-kal, az apolipoprotein B 22,4%-kal, az alfa-tokoferol 16,2%-kal, béta-karotin 19,5%-kal és az ubikinon 10 22,0%-kal ($p < 0,001$ az összes paraméternél) csökkent. Továbbá, a gyógyszeres kezelés során a HDL-koleszterin 7,0%-os ($p < 0,001$) és a széruminzulin 13,2%-os ($p < 0,005$) növekedését találták. A vérnyomásérték és a vércukorszint változatlan maradt mindkét kezelési forma esetében.

Vizsgálatukban tehát a simvastatinkezelés és/vagy a diéta is csökkentette az összkoleszterin és az LDL-koleszterin koncentrációját, bár a gyógyszer hatására bekövetkező változás háromszor akkora volt. A simvastatinkezelés csökkentette továbbá három antioxidáns vitamin és provitamin szérumkoncentrációját (alfa-tokoferol, béta-karotin és ubikinon-10) és mérsékelten emelte a széruminzulin koncentrációját és ez által az inzulinrezisztencia mértékét is (13%-ról 14%-ra) annak ellenére, hogy a szérum trigliceridszintje csökkent. A szerzők kiemelik, hogy az inzulinérzékenységet nem direkt módszerrel mérték (HOMA) és hogy a mérsékelt éhomi inzulinszint-emelkedés változatlan glukózkoncentráció mellett arra utal, hogy a simvastatinkezelés során észlelhető inzulinérzékenységcsökkenés valószínűleg jelentéktelen mértékű. Továbbá, hogy a szérum inzulinkoncentrációjának esetleges emelkedését a diéta teljes mértékben ellensúlyozhatja.

Ábel Tatjána dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Simian vírus 40 és non-Hodgkin-lymphoma közötti asszociáció. Vilchez, R. és mtsai (Departments of Medicine, Molecular Virology and Microbiology, Pediatrics, and Pathology, and Baylor Center for AIDS Research, Baylor College of Medicine, Houston, USA): Lancet, 2002, *359*, 817-823.

Az utolsó 30 évben a non-Hodgkin-lymphoma frekvenciája növekedett, és megszokott daganatnak tekinthető HIV-1 pozitív betegekben. Igaz, hogy definitív rizikófaktorok nem merültek fel, de vírus eredet felvetődött. A mortalitás 1970 óta megduplázódott, és az USA-ban évente 55 000 új eset fordul elő, a halálozás pedig a daganatos betegek sorában már a 4–5. helyen van. Ennek okai nem egészen ismertek, jóllehet non-Hodgkin-lymphoma (NHL) HIV-1 epidémiákkal kapcsolatos, aminek incidenciája mintegy 300-szorosa a HIV-1 neg. betegekkel szemben. A vírusinfekció mellett szólna, hogy onkogén herpesvírusokkal szemben az immunvédelem károsodott – EBV és human herpesvirus 8 (HHV-8) –, vagy az immunszabályozás zavart krónikus antigén stimulációra.

Ismert, hogy az EBV-nak meghatározó szerepe van primer központi idegrendszeri NHL-kban HIV-1 poz. betegekben, és a legtöbb tumor EBV-DNS-t tartalmaz, viszont kisebb mértékben (< 40%) fordul elő HIV-1 poz. szisztémás NHL-ban. A HHV-8 elsősorban multicentrikus Castleman-betegségben fordul elő primer effúzív lymphomával együtt, melyek elég gyakran észlelhetők immunszuppresszióban. Sok NHL-ban viszont EBV és HHV8 nem mutatható ki, ezért felvetődött más vírusok etiológiai szerepe is. A kis DNS-tartalmú polyomavírusok (simian vírus (SV40), JC- és BK-vírus) képesek emberek fertőzésére; onkogén potenciáljuk ismert, és bizonyos humán tumorokkal kapcsolatba hozták őket. SV40 DNS-szekvenciákat ismételten kimutattak egyes agy- és csontdaganatokban, valamint mesotheliomákban.

A polyomavírusok jellegzetes szubklinikai tünetekkel járó perzisztáló infekciókat váltanak ki a gazdaszervezetben, egyes szervekben, többek közt a vesében, az agyban és a lépben perzisztálnak, ill. látens stádiumban vannak. A polyomavírusok szekvenciája HIV-1 poz. és HIV-1 neg. betegek B-lymphocytáiban lymphotropoknak tekinthető, képesek állatokban tumort kiváltani, ideszámítva az SV40 DNS által indukált B-sejtes lymphomákat. A tumorok nagyrésze, akárcsak emberekben, azonos, és lymphomák kivételével SV40 DNS-t tartalmaznak. Állatokban az onkogenezist a polyomavírus T-antigén közvetíti. Ez a nagy tumor- (T-) antigén multifunkcionális fehérje, képes a gazdaszervezet sejtjeinek stimulálására S-fázisban, nélkülözhetetlen a vírus-DNS-szintézis elindításában. A T-antigén alapvető hatása a gazdaszervezet sejtjeiben, hogy cellularis tumorszuppresszor p53 fehérjéhez kötődik a pRB család tagjaival együtt.

A vizsgálatok SV40 DNS-szekvenciákra utaltak HIV-1 poz. és HIV-1 neg. NHL-s betegekben, valamint a JC-vírus DNS-szekvenciák amplifikálására HIV-1 poz. gyermekekben. Mindezek a vizsgálatok alátámasztották a polyomavírusok lehetséges szerepét lymphoproliferativ betegségekben, jóllehet a betegek száma kevés, hiányzott a tesztelés egyéb tumorvírusokkal, valamint annak bizonysága, hogy a vírusszekvenciák és NL között van-e klinikai korreláció.

A közlemény 1. táblázatában 76 HIV-1 poz. és 78 HIV-1 neg. beteg demográfiai adatai láthatók. A B-sejtes neoplasmák-prekurzor B-sejtes lymphoblastos leukaemia (lymphoma, köpenysejtes, follicularis, diffúz nagysejtes B- és Burkitt-lymphoma, valamint plasmocytoma; emellett perifériás nem specifikus T-sejtes és szisztémás anaplasticus nagysejtes lymphoma) gyakorlatilag azonos arányban fordult elő a két csoportban. HIV-1 poz. és HIV-1 neg. betegekben a leggyakoribb NHL a diffúz nagy B-sejtes típus volt. Előbbiekben az átlagos CD4 sejtszám a diagnóziskor 165/µl. Polyomavírus T-antigén PRC termékeket a NHL-k 42%-ában hoztak lét-

re, ideszámítva 25 HIV-1 poz. és 39 HIV-1 neg. beteget. Nem találtak polyomavírus-szekvenciákat nem carcinomás kontrollokban [perif. vér leukocyták és nyirokcsomóminták HIV-1 poz. és HIV-1 neg. betegekben (NHL, ill. emlő- és colon-cc. nélkül)]. Viszont EBV DNS-t mutattak ki 30/76 HIV-1 pozitív és 12/78 HIV neg. NHL-s mintában HHV-8 szekvenciákat egyik csoportban sem találtak. A 154 NHL-s mintában mindössze 11 (7%) akadt, ahol EBV- és polyomavírus-szekvenciákat sikerült kimutatni (7 HIV poz., 4 HIV neg.).

A polyomavírus amplifikált NHL termékeket Southern blot hibridizációval elemezték, mindegyik vírusra speciális vizsgálattal. A termékek mindegyik esetben SV40 polyomavírussal voltak azonosak, SV40 T-antigén DNS kimutatásának rátája lényegesen nagyobb volt NHL-s mintákban, mint HIV-1 poz. betegek nem malignus lymphoid szöveteiben, ill. HIV-1 neg. betegekben. A ráta lényegesen nagyobb volt NHL-ban HIV-1 negatívakban, mint carcinomás kontrollok vizsgálati anyagaiban. Hogy igazolják SV40 T-antigén-szekvenciák jelenlétét, további vizsgálatokat végeztek olyan NHL-ban, ahol SV40 DNS-t találtak. Az amplifikált termékek 10 NHL-ban (6 HIV-1 poz. és 4 HIV-1 neg.) olyan DNS-szekvenciák voltak, melyek az SV40 T-antigén génnel azonosak voltak. Az NHL-val asszociált szekvenciákban a 9 bp insertio a J- és BK-vírusban hiányzott, igazolva azt, hogy a szekvenciák nem polyomavírus eredetűek. Ezenkívül a fenti polyomavírusokon kívül azok a primerek, melyek az SV40 T-antigén gén (TA1/TA2) karboxi (C) terminális régióra specifikusak, PCR-amplifikáló termékeket eredményeztek 29 NHL mintában. Öt HIV-1 neg. NHL PCR termékének szekvenciaanalízise (HIV-1 poz. és HIV-1 neg.) igazolta, hogy SV40 eredetűek. Ezeket összehasonlították 5 lymphomaasszociált T-antigén C-szekvenciákkal. Az egyik C-szekvencia az SV40 törzs CPC/MEN-hez volt hasonló, amit már egyes primer humán agytumorban kimutattak és az egyik különbözött a már előzőleg közölt SV40 szekvenciától, és hasonlóak voltak az SV40 törzs MC-028846B-hez, mely vírust kontaminált poliovakcinában mutattak ki először 1955-ben. Az eredmények alátámasztják, hogy az SV40 T-antigén gén jelen volt NHL mintákban és az SV40 szekvencia nem laboratóriumi kontaminációó következménye. Nem találtak lényeges különbséget SV40 poz. és neg. NHL-s betegek életkorában HIV-1 poz. és HIV-1 negatív betegek között. HIV-1 poz. betegekben szisztémás NHL-ban nem volt lényeges különbség a CD4 sejtszámban EBV poz. és SV40 poz. szisztémás NHL között. Az NHL anyagban gyakrabban fordult elő poz. EBV HIV-1 pozitív betegekben, mint HIV-1 negatívakban, viszont NHL anyagban gyakrabban találtak SV40 T-antigént HIV-1 neg., mint HIV poz. betegekben.

Vírusszekvenciákat leggyakrabban diffúz nagysejtes B-lymphomában észleltek. Az EBV detekciója ebben a szövettani típusban nem különbözött lényegesen HIV-1 poz. és HIV-1 neg. egyénekben, viszont SV40 T-antigén-szekvenciákat gyakrabban észleltek HIV-1 negatívakban, mint pozitívakban. SV40 szekvenciák HIV-1 neg. follicularis lymphomákban is gyakoriak.

A vizsgálatok szerint polyomavírus SV40 T-antigén DNS-szekvenciák gyakrabban asszociáltak NHL-val HIV-1 poz., mint HIV-1 neg. betegekben, ami új megvilágításban tünteti fel ezeknek a malignus betegségeknek a lehetséges eredetét. Az is kiderült, hogy a polyomavírus SV40 nem csak opportunista szuperinfekció. Mivel SV40 és EBV együttes infekciójának a lehetősége minimális és nem malignus lymphoid anyagban SV40-et nem lehet kimutatni, ez azt jelentené, hogy az SV40-nek biztos szerepe van azoknak a lymphomáknak a patogenezisében, ahol jelen van. Az SV40 DNS-szekvencia nagyobb, mint azt előző vizsgálatokban találták és feltehetően a betegek egy specifikus populációjának a következménye. Most még nem világos a HIV-1 infekció az SV40 patogenezisében, de az valószínűnek tűnik, hogy SV40 poz. NHL nem függ össze a gazdaszervezet immundeficienciájával. Nem észleltek HHV-8 szekvenciákat sem a két csoportban, valamint HIV-1 neg. follicularis lymphomában, ami azt jelentené, hogy az érett B-sejtek érzékenyebbek az SV40 transzformáló potenciáljára mint az éretlen prekurzor sejtek.

Az SV40 polyomavírus onkogén potenciálja állatkísérletekben is igazolódott. Az inokulált állatok 72%-ában keletkeztek lymphomák, míg a kontrollcsoportban egyetlen esetben sem. A szövettani típus diffúz nagysejtes formának felelt meg. Sőt intracardiális SV40 injekció után lymphomákon kívül mesotheliomák és osteosarcomák jöttek létre. Polyomavírus SV40 viszont nemcsak emberekben, hanem kísérleti állapotokban is képes különböző típusú tumorokat indukálni. Immunhisztokémiai vizsgálatok T-antigén-expressziót mutattak ki a daganatsejtekben és T-antigén-p53 komplexet egyes tumorokban lehetett észlelni.

A JC és BK polyomavírusok szintén képesek állatokban tumor kiváltására és egyes humán szolid tumorokkal is asszociáltak, például agydaganatokkal, de nem olyan mértékben, mint az SV40. Ezek szerint az SV40 onkogén potenciálja emberekben nagyobb, mint a JC- és BK-vírusé. A felnőtt lakosságnak több mint 80%-a ezekkel a vírusokkal valamikor fertőződött és progresszív multifokális encephalopathiát képes okozni HIV-1 poz. egyénekben.

Végeredményben megbizonyosodtak, hogy a polyomavírus SV40 nagymértékben asszociált NHL keletkezésével HIV-1 poz., de HIV-1 neg. betegekben is, és szerepe van ezeknek a rosszindulatú betegségeknek a patogenezisében, amivel új diagnosztikus, terápiás és preventív távlatok nyílnak meg.

Bán András dr.

Intestinalis pseudoobstructio és gyomorfalnecrosis mitochondrialis myopathiában. Muehlenberg, K. és mtsai (Med. Klinik II, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Rheumatologie): Immunologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg, Pädiatrische Abteilung, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Klinik St. Hedwig, Regensburg, Friedrich-Baur-Institut München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 611-615.

„Krónikus intestinalis pseudoobstructio" gastrointestinalis idegrendszeri és izomzavarok heterogén csoportja, amelyek fenotípusra azonos. Az alapvető patomechanizmus ineffektív intestinalis propulsio. A tünetek ileusra jellemzőek a bél elzáródása nélkül. A kórkép elég gyakran szisztémás betegség következménye, például scleroderma, több éves diabetes mellitus, anticholinerg gyógyszerek, narkotikumok, hyperthyreosis, paraneoplasticus szindrómák (aprósejtes bronchuscarcinoma) amyloidosis, radiogén enterocolitis. Immunkompetens betegekben cytomegalia herpes zoster- és EB-vírus válthatja ki. A kazuisztika több szempontból tanulságos.

A 24 éves nőbeteget két évvel korábban akut has dg.-sal vették betegállományba. Az eltelt négy hónapban hasi fájdalmai voltak, gyakori hányással és hasmenéssel. Családi anamnézise negatív.

A sovány beteg keringési paraméterei normálisak, a puffadt has fölött timpanitesen kívül nem csengő bélhangok hallhatók. Neurológiai statusa negatív. Laboratóriumi paraméterei közül magas volt a fvs.-szám, a C-reaktív protein, az α_1- és α_2-globuli-

nok. We: 40 mm/h. Thrombocytaszám 450/nl. A kreatinkináz, a szérumlaktátszint és a vércukor normálisnak bizonyult. Üres has átvilágítás alkalmával megacolon derült ki. UH-vizsgálat és CT nem fedett fel újabb elváltozásokat. Gasztroszkópia ekkor nem történt.

Gyomorszonda levezetése és hashajtás után az ileusos tünetek megszűntek. Koloszkópia alkalmával a vastagbélben tágult kontúrok nem voltak láthatók. Négy hét múlva belei újra felfúvódtak, ileusos tünetek és septicus lázmenet alakult ki. Akut has képe miatt megoperálták. Műtét során fedett gyomorperforáció derült ki, ezért atípusos parcialis resectiót végeztek. A resecátum makroszkóposan membranosus struktúramentes szövetnek imponált. Szövettanilag totális nyálkahártya-necrosis derült ki, ezért lúgmérgezés gyanúja vetődött fel. Műtét után gépi légzést igénylő interstitialis pneumonia keletkezett, de kórokozót vagy nem infekciós eredetet nem tudtak kimutatni. A beteg állapota átmenetileg javult, sőt valamit enni is tudott, viszont gyakran hányt. 33 kilogrammra fogyott le, ekkor radiológiai vizsgálat és gasztroszkópia alkalmával kettős falú stenosis derült ki a gyomorban. Újabb műtét alkalmával a gyomor zsugorodott, a májjal és a colon transversummal szorosan összekapaszkodott. A stenosisok és scleroticus elváltozások az előzetes resectióval lehettek kapcsolatban, inszufficiens vérellátással. Angiográfia során kóros elváltozást nem találtak.

Az akkor már 25 éves nőbetegnek 8 hónapig nem voltak panaszai, de újabb vékony- és vastagbélpuffadás miatt műtéti vastagbél-dekompressziót kellett végezni. Ekkor a hasüregben, a vékonybelek mentén és a vastagbélben több liternyi exsudatumot találtak. Légzési elégtelenség miatt újból gépi lélegeztetésre volt szükség. A bél funkciójának a lassú javulása, extubálás és szondatáplálás után a beteg lázmentes lett.

Újabb mentális zavar miatt most már neurológiai vizsgálat is történt, melynek során ophthalmoplegia externa derült ki, vertikális és horizontális parésissel. A laktátkoncentráció a liquorban a rendesnek háromszorosa volt (4,4 mmol/l). MRI-vizsgálat során a fehérállományban pontszerű szimmetrikus szignálelevációt találtak, szignálszegény pontszerű areákat a basalis ganglionokban. Kóros volt az elektromiográfia is polifázisos potenciálokkal és megrövidült potenciáltartammal. Ezek után először vetődött fel *mitochondriopathia gastrointestinalis tünetekkel.*

A m. quadriceps biopsziában fokozott mitochondrialis enzimaktivitás derült ki az izomrostok „ragged-red"-szerű struktúrájával. Elektronmikroszkóppal kóros, megnagyobbodott mitochondriumokat láttak megszaporodott crystákkal. A bőr fibroblastjaiban, az endothelsejtekben és az idegrostokban kifejezett vacuolisatión kívül duzzadt piknotikus mitochondriumok és demyelinisatio látszott. Mitochondrialis DNS-analízis pontmutációt derített ki 3243 mutációval, ilyképpen a mitochondrialis myopathia beigazolódott.

A tüneti terápia ellenére újból súlyos pneumonia és intestinalis pseudoobstructio keletkezett, melynek során stupor alakult ki. A beteg meghalt, további molekuláris genetikai vizsgálat és boncolás a hozzátartozók kérésére nem történt.

A mitochondriopathiák a mitochondriumok hereditaer betegségei. Az elváltozások több szervet érintenek. Biokémiai eltérések észlelhetők a légzőláncban, a liquorban magas a laktátkoncentráció. Az izomrostok szövettani vizsgálata (enzimaktivitás) lehetővé teszi a különböző formák besorolását. Ezek öröklődési formáját, a klinikai tüneteket táblázatban ismertetik.

Végeredményben a közölt esetben laboratóriumi analízissel sikerült a mitochondrialis myopathia felismerése. Röviddel a beteg halála előtti neurológiai elváltozások vezettek a helyes diagnózishoz. A komplett gyomorfalnecrosist eddig nem írták le. Ennek kiváltó oka feltehetően nem a pseudoobstructio, hanem a sejtanyagcsere teljes felbomlása a gyomorfal következményes kollikvációs necrosisával. Nem tudják, hogy mi magyarázza a légzésfunkció összeomlását a bélelváltozással együtt, úgy látszik, hogy itt is a sejtműködés hirtelen dekompenzációjáról van szó mitochondrialis szinten. Mivel a betegnek 5 egészséges testvére van, mitochondrialis sporadikus mutációja vethető fel.

A közölt esetben talált A3243G pontmutáció mitochondrialis DNS-ben klasszikus esetben MELAS-szindrómával kapcsolódik (mitochondrialis encephalopathia, lactacidosis, agyvérzésre utaló jelek). Ilyen mitochondriopathia szinte minden formájában belső fül eredetű nagyothallás és törpenövés észlelhető.

Az ismert egyéb típusú mitochondrialis neuro-gastrointestinalis encephalopathiában vagy MNGIE-szindrómában (mitochondrialis neuro-gastrointestinalis encephalomyopathia külső ophthalmoplegiával, perifériás neuropathiával, bélmotilitászavarral) ugyancsak hiányoznak részben a típusos tünetek. Vezető tünet a ptosis és progresszív külső ophthalmoplegia, gastrointestinalis motilitászavar gyakran pseudoobstructio formájában.

A közölt esetben fellelhető volt az A3243G pontmutáció MELAS-szindróma klinikai kritériumai nélkül és hiányoztak a meghatározó tünetek (neuropathia és nagyothallás). Kérdéses, hogy további neuropathiás zavar kialakult volna-e, hiszen a beteg fiatalon halt meg. Nyilvánvaló, hogy a mutáció fokozódik az élet tartama alatt. Amennyiben ez egy kritikus határon átlép, a betegség manifesztálódik.

A betegek között viszont élsportolók is akadnak, amire példa a világszerte ismert Tour de France verseny győztese, Greg le Mond, aki éppen mitochondrialis myopathia miatt hagyta abba a sportolást.

Jelentőségét nem méltatják kellően; egyesek szerint az adenin-guanin cserét okozó mutáció tRNS 3243-as pozícióban diabeteses betegek 1,5%-ában kimutatható. Mitochondriopathiák egyéb betegségeket is kiválthatnak: cardiomyopathiák, multiplex szimmetrikus lipomatosis, Fanconi-szindróma. Egyes gyógyszerekkel szembeni túlérzékenység, például ifosfamid és doxorubucin Fanconi-szindrómával együtt, carboplatin cardiomyopathiával, aminoglikozidok süketséggel, nucleozid reverz transzkriptáz inhibitorok HIV-ben, következményes myopathiával és lipodystrophiával pontmutációk következményei. Hogy még hány etiologiailag tisztázatlan betegségentitás vezethető vissza mitochondrialis mutációkra, vita tárgya. A betegségnek oki terápiája mindeddig nincs. A szerzők mindebből arra következtetnek, hogy bizonytalan eredetű ismétlődő gyomorbél tüneteknél neurológiai deficit hiánya ellenére izombiopszia, a liquorlaktát vizsgálata és a mitochondriumok genetikai vizsgálata javasolt.

A betegség főleg fiatalokban fordul elő, gondolni kell rá, ha az ismétlődő anorexiához, intermittáló hányáshoz és bizonytalan eredetű pseudoobstructióhoz ophthalmopathia, nagyothallás, diabetes mellitus és MELAS-szindróma klinikai tünetei is járulnak.

Bán András dr.

Obezitológia

Gyógyszeres kezelés. Obesitas. Yanovski, S. Z., Yanovski, J. A. (Obesity and Eating Disorders Program, NIDDK, 6707

Democracy Blvd., Bethesda, MD 20892-5450, or at sy 29 fg@nik.gov., USA): N. Engl. J. Med. 2002, *346*, 591-602.

A szerzők bevezetőjükben utalnak a legfrissebb amerikai adatokra, miszerint 1999-ben a felnőttek 34%-a túlsúlyos (BMI 25–30) és 27%-a elhízott (BMI > 30), az elhízás prevalenciája 1980 óta 75%-kal nőtt. A férfiak 29%-a, a nők 44%-a próbálkozott már diétás fogyókúrával, de csak 20%-uk kombinálta a diétát fizikai tréninggel. A nők 10, a férfiak 3%-a részesült gyógyszeres kezelésben, bár a krónikus betegségeknek, mint amilyenek az elhízást is minősítették, a hosszú távú gyógyszeres kezelés velejárója. Háromfajta gyógyszeres kezelés jön szóba: 1. A táplálékfelvételt, az étvágyat csökkentő szerek. 2. A táplálék felszívódását gátlók. 3. Az energialeadást növelők.

Az 1. csoportba egyrészt noradrenerg hatású szerek tartoznak, mint például a phentermin (Adipex), benzphetamin (Didrex), melyeket az FDA csak hetekre, maximum három hónapra javasol a központi idegrendszert izgató mellékhatásaik miatt. Közülük a phenylpropanylamint visszavonták a forgalomból, mert növelte a stroke kockázatát.

Az első csoportba sorolhatók a serotoninerg szerek is (dexfenfluramin, Isolipan), melyek eredményes étvágycsökkentők voltak, de 1997-ben valvulopathiát és primer pulmonalis hypertoniát okozó ritka mellékhatásuk miatt kivonták őket a forgalomból. Jelenleg egy noradrenalin és serotoninerg kombinált hatású szer, a sibutramin van forgalomban, mely noradrenalin és serotonin reuptake gátló, de a serotonin release-t nem fokozza, mint a fenfluramin. Elsősorban a telítettségérzést növeli. A STORM vizsgálatban 605 elhízott vett részt 6 hónapon át, majd közülük az a 467 folytatta a sibutramint még 18 hónapig placebokontroll mellett, akiknek sikerült legalább 5%-ot fogyni. Bár visszahízás mindkét csoportban bekövetkezett, de a sibutramint szedőkben szignifikánsan nagyobb volt a testsúlycsökkenés két év után is. Viszonylag magas volt a kiesők száma mindkét csoportban. Általában a sibutraminnal foglalkozó vizsgálatokban a mellékhatások, vérnyomás- és pulzusemelkedés miatt a kiesők száma 5% körül volt.

Az elhízás elleni gyógyszerek 2. csoportja a zsírfelszívódás gátlása révén hat. Az orlistat (Xenical) a gastrointestinalis lipáz gátlásával ható, nem felszívódó szer, mely mellett az elfogyasztott zsírok 1/3-a kiürül a széklettel. A vizsgálatokban azt találták, hogy egy év alatt 9% testsúlycsökkenést sikerült segítségével elérni, és a második évben 2,5 kilóval kevesebb visszahízást, mint a placebocsoportban. A szelektív zsírbevitelcsökkenés szignifikáns koleszterin-, LDL-koleszterin-, inzulinszint-csökkenést is okozott. Csak gastrointestinalis, a székeléssel összefüggő mellékhatások fordultak elő, közel 9%-os kiesési rátával (placebo 5%).

A gyógyszerek 3. csoportja az energialeadást növelheti. Az ephedrin alkaloidák azonban komoly cardiovascularis, sympathicotoniás mellékhatásokat okozhatnak, az Egyesült Államokban nincsenek is fogyókúrára engedélyezve. Számtalan különböző növényi preparátummal is próbálkoznak az elhízás kezelésében, egyértelmű bizonyító vizsgálatok hiányában azonban ezeket nem támogatják.

Egy antiepilepticummal, a topiramattal jelentős táplálékfelvétel-csökkenést és fogyást észleltek. Klinikai vizsgálatok vannak folyamatban az elhízásra kifejtett hatását és mellékhatásait illetően. A leptin sokat ígérő lehetőségnek látszik, de még sok elméleti és gyakorlati kérdés vár tisztázásra. A szerzők az elhízás jelenlegi gyógyszeres kezelését a hypertonia kezelésének pár évtized előtti állapotához hasonlítják, de remélik, hogy ahhoz hasonló eredményes utat fog bejárni.

[Ref.: A cikk megjelenése óta, 2002. március 7-én az olasz egészségügyi miniszter felfüggesztette a sibutramin hatóanyagú Reductil forgalmazását 50 súlyos mellékhatásra gyanús eset – köztük 2 haláleset – miatt. A sibutramint (Reductil, Meridia) mintegy 8,5 millió ember szedte már a világon. Az olaszországi események kapcsán áttekintik az eddig jelentett eseteket, köztük azt a 32 halálesetet is (28 az Egyesült Államok), melyek sibutramin szedése alatt következtek be, de összefüggésük a kezeléssel tisztázatlan. Miután az esetek felében cardiovascularis eseményekről volt szó, a kérdés tisztázásáig és a gyógyszer további sorsával kapcsolatos állásfoglalásig mindenképpen fontos az alkalmazási előiratban leírtak figyelembevétele, miszerint a sibutramin ellenjavallt coronariabetegség, szívelégtelenség, tachycardia, arrythmia, cerebrovascularis betegség és nem kellően beállított hypertonia (> 145/90 Hgmm) esetén. Ennek hazánkban is szigorúan érvényt kell szerezni.]

Audikovszky Mária dr.

Patológia

Androgénreceptorok az emlő in situ ductuscarcinomájában: kapcsolat az ösztrogén- és progeszteronreceptorokkal. Selim, A-G. A. és mtsai (St Bartholomew's Hospital, London, Anglia): J. Clin. Pathol., 2002, *55*, 14.

A ductuscarcinoma in situ (DCIS) az emlőben egyre gyakrabban kerül felismerésre a mammográfiás szűrés bevezetése óta. Bár az invazív daganatok vonatkozásában több közlemény is napvilágot látott a daganatok androgénreceptor (AR) tartalmáról, a DCIS vonatkozásában keveset tudunk.

A szerzők 57 emlő DCIS esetet vizsgáltak meg immunhisztokémiai módszerrel AR, ösztrogénreceptor (OER) és progeszteronreceptor (PR) jelenlétére. Az értékelésnél szemikvantitatív pontszámot vettek figyelembe, amelynél a reakció intenzitása (gyenge 1, közepes intenzitású 2, erős 3 pont) mellett a festődő sejtmagok arányát értékelték (< 25% 1, 25 – < 50% 2, 50 – < 75% 3 és ≥ 75% 4 pont). Ezen pontokat összegezve, a 4–7 összértékű eseteket minősítették pozitívnak.

AR pozitivitást 19 daganatban találtak, míg a fennmaradó 38 DCIS AR negatív volt. A DCIS differenciációja és az AR pozitivitás között nem találtak összefüggést. Ugyanakkor a DCIS szignifikáns összefüggést mutatott az OER- és PR-statussal. Ezzel összhangban, az AR jelenléte az OER és PR pozitivitással sem mutatott összefüggést.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a DCIS-ek viszonylag nagy része lehet AR pozitív és ez apocrin differenciáció mellett szólhat, azaz a jelenségnek szerepe lehet a DCIS megfelelő tipizálásában.

Cserni Gábor dr.

Javaslat az őrszem-nyirokcsomók feldolgozására emlőrákban. Yared, M. A. és mtsai (University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA): Am. J. Surg. Pathol., 2002, *26*, 377.

Az őrszem-nyirokcsomók állapota számos tanulmány szerint megbízhatóan jelzi az axilla nyirokcsomóstatusát emlőrákos betegekben. A tanulmányban a szerzők az őrszem-nyirokcsomók szövettani feldolgozásának részletességét elemezték. Összesen 96 beteg 173 hagyományos szövettani vizsgálattal negatív (későbbiekben részletezett szövettani protokoll 0. hematoxilin-eozin festett metszete alapján áttétmentes) őrszem-nyirokcsomóját vizsgálták meg. A nyirokcsomókat makroszkóposan 2–4 mm-es intervallumonként felszeletelték és

10 darab további 4–5 µ-ra eső, 4–6 µ vastag metszetet készítettek az összesen 300 blokkból. A 3. és 8. szinteket pancitokeratin immunhisztokémiai reakcióval vizsgálták, a fennmaradó metszeteket pedig hematoxilin-eosin festéssel nézték meg. A 2–10. szintek vizsgálatával 19 beteg 22 őrszem-nyirokcsomójában találtak daganatsejteket; a metastasisok 19 blokkban nem voltak nagyobbak, mint 0,5 mm, 26 blokkban nem voltak nagyobbak mint 1 mm és csak 3 esetben voltak 1 mm-nél nagyobbak. (Valódi metastasisnak csak 23 blokk nyirokcsomóparenchymában azonosított tumorsejtjei feleltek meg. A fennmaradó 6 blokkban subcapsularis tumorsejteket azonosítottak csak; ezek inkább az izolált tumorsejt kategóriába tartozhattak.) Az első két hematoxilin-eozinnal festett kiegészítő metszet és az azokat követő immunhisztokémiai metszet a 22 pozitívvá vált eset közül 21-et azonosított, így a szerzők szerint javasolható, hogy az első hematoxilin-eozinnal festett metszetben negatív őrszem-nyirokcsomókat további két hematoxilin-eozin és egy immunhisztokémiai metszet segítségével vizsgálják.

[Ref.: Több közlemény is igazolja, hogy ez a következtetés nem teljesen helyénvaló, mivel a javasolt protokoll csak a nyirokcsomó viszonylag kis részét, azt is szakaszosan vizsgálja, és mélyebbre metszett blokkokkal további áttétek azonosítása várható. A reális protokoll kialakításához mindenképpen szükséges lenne a kimutatható micrometastasisok, tumorsejtek biológiai jelentőségének ismerete is.]

Cserni Gábor dr.

Optimális őrszem-nyirokcsomó vizsgálat és új stratégia az axillaris regionális kontrollra emlőrákban. Ishikawa, H. és mtsai (National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japán): Breast J., 2002, *8*, 10.

Az őrszem-nyirokcsomók számos tanulmány alapján megfelelően tükrözik az axilla nyirokcsomóinak áttétes vagy áttétmentes voltát, és ezért az őrszem-nyirokcsomó-biopszia alapján elkerülhető a nyirokcsomó negatív betegeknél a feleslegesnek tartott axillaris blokkdissectio. A biopszia elvégzése után a blokkdissectio azoknál a betegeknél is feleslegesnek tűnik, akiknek csak az őrszem-nyirokcsomója tartalmaz áttétet.

A vizsgálatban a szerző 61 beteg izotópos és festékes kombinált módszerrel végzett őrszem-nyirokcsomó-biopsziás anyagát elemezték. Az egy hematoxilin-eozin festett lehúzás alapján negatív nyirokcsomókat további egy hagyományos metszetben vizsgálták (minden nyirokcsomót azonos módon), és a 28 áttétes esetben képanalízis segítségével meghatározták a metszlapokon a daganatos gócok területét, illetve ennek arányát a nyirokcsomó metszlapjának területével. Azt találták, hogy abban a 12 esetben, amelyben csak az őrszemnyirokcsomó tartalmazott áttétet, ez az arány átlagosan 15,6% volt (10–18% közötti egyedi értékekkel), míg a fennmaradó 18 esetben, amelyekben további nyirokcsomók is áttétesek voltak, az arány átlagosan 45,6%-nak mutatkozott (egyedi értékek 30–83% között). Ezek alapján úgy gondolják, hogy amennyiben az őrszemnyirokcsomónak kevesebb, mint egy ötödét tölti ki metastasis a metszlapon, úgy kevés a valószínűsége, hogy további nyirokcsomók áttétesek legyenek, és ezért mérlegelendő lehet az axillaris dissectio elhagyása. Nagyobb metastasisok esetén is inkább axillaris regionális sugárkezelést javasolnak a második műtét elkerülése végett.

[Ref.: A kis esetszám alapján, ellentmondó irodalmi adatok ismeretében, kissé meredeknek tűnik a közlemény végső következtetése, de lényegesnek tartom, hogy ez a cikk is megerősíti azt a korábbi megfigyelést, mely szerint az őrszem-nyirokcsomó áttétének mérete összefügg további nyirokcsomóáttétek kialakulásának kockázatával, azaz a lymphogen metastasisképződés szekvenciális folyamat.]

Cserni Gábor dr.

Szükséges-e a makroszkóposan normális hysterectomiás anyagok szövettani vizsgálata? Salmon, H. A. és mtsai (Northern General Hospital NHS Trust, Sheffield, Anglia): J. Clin. Pathol., 2002, *55*, 69.

A szerzők azt vizsgálták, hogy befolyásolja-e a makroszkóposan normális hysterectomiás anyagok szövettani vizsgálata a betegek kezelését. A furcsának tűnő kérdésfelvetést az Egyesült Királyságban is mutatkozó humán erőforrások hiánya indokolja, amely a patológiát, mint szakmát számos országban érinti.

A fenti intézményben két év (1997–1998.) alatt szakorvos által makroszkóposan normálisnak minősített és klinikailag neoplasia gyanúját fel nem vető uterusok szövettani eltéréseit elemezték. A 854 hysterectomiás anyag közül 139 felelt meg a fenti követelményeknek; ezek közül csak egyben találtak egy CIN II-nek megfelelő elváltozást, amely a speciális követés miatt módosította az érintett beteg ellátását. A követés során azonban említésre méltó eltérést nem észleltek. Az adatok alapján a szerzők szerint a makroszkóposan normális uterusok mikroszkópos vizsgálata lényegében nem befolyásolja a betegek ellátását, és ezért munkaerőszűkében és a költségkímélés korában el lehet tőle tekinteni.

[Ref.: A közlemény fő üzenetét különböző aspektusokból lehet értékelni. Kétségtelen, hogy a patológia Magyarországon is komoly munkaerőhiánnyal küszködik minden vonatkozásában, de helyesnek tűnik, hogy a szövettani vizsgálatok körét törvény szabályozza.]

Cserni Gábor dr.

Vénainvázió jelenléte IV. stádiumú vastagbélrákos betegekben. Sternberg, A. és mtsai (Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Izrael): J. Clin. Pathol., 2002, *55*, 17.

A vénainvázió elfogadott prognosztikai tényező vastagbélrákos betegek esetében. Gyakorisága azonban nagyon nagy szórást mutat (10% és 89,5% között mozog) különböző közleményekben. A nagyfokú eltérések hátterében a vizsgálók közötti különbségek mellett az eltérő szövetfeldolgozás is szerepelhet.

A szerzők 81 M1 kategóriájú szinkron távoli áttétes, IV. stádiumú) vastagbélrákos esetet vizsgáltak meg. Feltételezhető ugyanis, hogy a távoli áttétek megjelenését minden esetben vénainvázió előzi meg, és ezekben az esetekben vita felett áll a vénainvázió klinikai jelentősége. A betegek ilyen módon történő kiválasztása kiküszöbölte a különböző stádiumok befolyását a vénainvázió gyakoriságára. Először hagyományos hematoxilin-eozinnal festett metszeteket vizsgáltak, majd a negatív vagy kérdéses vénainvíziót mutató metszetek blokkjaiból elasztikus rostfestést is végeztek, és a metszeteket ismét megvizsgálták vénainvázió jelenlétére. A vénainvázió gyakoriságát, mennyiségét, típusát és helyét értékelték.

Vénainvíziót 42 beteg anyagában (51,9%) találtak az első vizsgálat alkalmával. A fennmaradó 39 beteg mintájának elasztikus rostfestése további 15 betegnél segített a vénainvázió azonosításában, ami révén annak gyakoriságát 70,4%-osnak találták. Az esetek 47,4%-ában minimálisnak, 8,8%-ában közepes fokúnak és 43,9%-ában masszívnak ítélték meg a vénainvíziót. Az 57 beteg közül 41-ben (71,9%) találtak érlument ki-

töltő, 28-ban (49,1%) érlumenben úszó és 6-ban (10,5%) az érfalat infiltráló típusú vénainváziót. A colon és a rectosigmoid bélszakasz daganatai nem mutattak lényeges különbséget a vénainvázió gyakoriságában, és ugyancsak nem mutatkozott szignifikáns különbség a távoli éttétek májbeli vagy extrahepaticus volta szerint.

Az eredmények értelmébe az elasztikus rostfestés hozzáadása a hagyományos szövettani vizsgálathoz az esetek jelentős részébe segít a vénainvázió kimutatásában. Még ezzel a kiegészítéssel is feltételezhető, hogy akár az esetek 29,6%-ában nem sikerül kimutatni a vénainvázió jelenlétét. Mivel a vizsgált betegek jelentős részénél csak egy-két vénában észlelték a tumorsejteket, arra a következtetésre jutottak, hogy bármilyen fokú vénainvázió igazolása fokozott kockázatot jelent a távoli haematogen áttétképzés vonatkozásában. Bár a vénainvázió leggyakrabban extramuralis volt, az esetek egyharmadában intramuralisan azonosították, és emiatt felhívják a figyelmet arra, hogy a vénainvázió ebben a lokalizációban is fokozott áttétképzési kockázattal jár.

Cserni Gábor dr.

Pszichológia

Mit tegyünk a hipochonder beteggel. Fichter, M. Fortschr. Med. 2002, *144*, 18.

Ma is vannak még hipochonder betegek, akikre az a jellemző, hogy minden leletük negatív, mégis állandóan – vagy gyakran – betegnek érzik magukat, ill. attól félnek, hogy e panaszaik kiújulnak.

E bajt ma szomatoform zavarnak nevezik, már csak azért is, mert a hipochondria kifejezés Molière óta negatív értelmet nyert, tehát e kifejezést sohase mondjuk a betegnek. Az csak újabb orvos(ok)hoz űzi őket, mert úgy érzik, hogy senkinél sem találnak megértést, és ez kihat a munkájukra és szociális helyzetükre.

Az orvos vegye tehát a beteget komolyan, hisz valójában szenved. Ha pedig arról számol be az illető, hogy szabadság alatt jobban érezte magát, erre hivatkozással utaljunk arra, hogy lám testi betegségeknek-panaszoknak is lehet pszichés oka. Ha pedig hiperventiláció után a beteg – mint szinte mindenki – rosszul érzi magát, erre lehet hivatkozni.

Kognitív magatartásterápia és/vagy gyógyszeres kezelés sokszor lényegesen enyhítheti a panaszokat.

Aszódi Imre dr.

BESZÁMOLÓK

Védelem a dementia ellen

2002. június 25., Prága – A perindopril alapú terápia hatásosságát vizsgáló PROGRESS (fejlődés) vizsgálat eredményei bebizonyították, hogy a kutatásba bevont, szélütésen átesett betegeknél a terápia alkalmazása harmadával csökkentette az elbutulás és majdnem felével a komoly szellemi leépülés rizikóját. A jelentős szakmai elismerést kiváltó vizsgálat eredményeit a Nemzetközi Hipertónia Társaság prágai konferenciáján mutatták be.

Az esetek túlnyomó többségében a dementia folyamata megállíthatatlan és visszafordíthatatlan. A dementia az idősek körében igen gyakori és emiatt kerülnek a legtöbben otthonokba és egészségügyi intézményekbe. 2020-ra a fejlődő országokban – így Magyarországon is – kétszer annyi dementiával küszködő ember fog élni közöttünk, mint jelenleg.

A dementia egyik fő kiváltója a stroke, ami Magyarországon a harmadik leggyakoribb halálok, melynek évente 18 000 beteg esik áldozatul. Több mint kétszer ennyien vannak azok, akik „szerencsésen" túlélték a szélütést, de a betegség következtében maradandó agyi károsodást szenvedtek és nap mint nap küzdenek a fogyatékosságokkal, így a szellemi leépüléssel is. A PROGRESS volt az első olyan vizsgálat, mely azt kutatta, hogy a perindopril-alapú vérnyomáscsökkentő gyógyszeres terápia milyen hatással van a szélütést követő dementiára és komoly szellemi leépülésre. A vizsgált magas és normális vérnyomású betegek mindegyike átesett egy szélütésen, így náluk különösen fontos volt a dementia megelőzése.

A PROGRESS vizsgálat átütő sikert hozott: a perindoprillal is kezelt betegeknél az újabb stroke-ot követő dementia kockázata 34%-kal, az újabb stroke-ot követő súlyos szellemi leépülés kockázata pedig 45%-kal csökkent. A perindopril amellett, hogy 24 órán keresztül megfelelő szinten tartja a vérnyomást, az agyban nem csökkenti a véráramlást.

„A PROGRESS vizsgálat jelentős eredményeket hozott a dementia és a komoly szellemi leépülés megelőzésének területén. A perindopril-alapú terápia alkalmazásával esélyt adhatunk a betegeknek az aktív életre és jelentős kiadásokat takaríthatunk meg az egészségügynek is"– nyilatkozta *John Chamers professzor*, a Sydney Egyetem kutatási intézetének vezetője. *Christophe Tzurio*, a párizsi Hôpital de Salpetrierc professzora hozzátette: „A perindopril-alapú terápia minden stroke-on átesett betegnél szóba jöhet, függetlenül attól, hogy milyen a vérnyomásuk, vagy hogy milyen más gyógyszereket szednek".

További információ: www.strokeline.hu (szélütés, kockázati tényezők, megelőzés), www.eprogress.com (PROGRESS vizsgálat); *Gurney Anita* (StratAn, tel.: 316-2440, fax: 346-0840, e-mail: agurney@mandh.hu)

Hagymási Krisztina dr.

European Society for Surgical Research (ESSR) 37. Kongresszusa

Szeged 2002. május 23–25.

A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetének szervezésében zajló háromnapos rendezvényre 29 országból érkeztek a résztvevők. Képviseltették magukat az ESSR testvérszervezetei: a kongresszuson jelen volt prof. D. Mercer, a Society of University Surgeons (SUS – Egyesült-Államok) elnöke, prof. D. Bouchier-Hayes, a Society of Academic and Research Surgery (SARS – Nagy-

Britannia) elnöke, Afrikát prof. Dei Kahn, a Surgical Research Society of South Africa elnöke, Japánt prof. Y. Yamaoka, a Japán Society of Gastrenterological Surgery elnöke képviselte.

Az ESSR kongresszusok hagyományai alapján meghirdetett témakörökben számos új klinikai és kísérletes eredményről számoltak be a kísérletes sebészi munkacsoportok, többek között az emberi kézátültetések idegrendszeri hatásairól, a hasnyálmirigy- és a szigetsejt- átültetéssel és a xenotranszplantációval kapcsolatos újabb sikerekről, új sebészeti technikákról – köztük új sérv- és érsebészeti eljárásokról – hallhattunk beszámolókat. A Szegedi Nemzeti Színházban és a Belvárosi Filmszínház termeiben zajló tudományos szekciók során közel 250 előadás hangzott el, s emellett 11 tudományos szimpóziumban további 52 meghívott előadásra került sor. Az utóbbiak témakörei felölelték többek között a szervátültetések, a központi idegrendszeri sérülések, a sepsis, a nitrogén-monoxid és a keringésimikrokeringési zavarok, a gyermeksebészet és a veleszületett fejlődési rendellenességek sebészetének problémáit, a minimálisan invazív sebészet és az érsebészet aktuális kérdéseit.

A plenáris előadások során Michaeal Menger professzor (Homburg) a mikrokeringési zavarok és az apoptosis közötti kapcsolatról beszélt, Soren Nielsen professzor (Aarhus) az agyi traumákról és az aquaporinokról, Hans-Werner Waclawiczek (Salzburg) a laparoszkópos sebészet újabb eredményeiről számolt be. Különösen érdekes volt Jean-Lous Dulucq (Bordeaux) „Telesurgery" című előadása, amit az előadó – az elmondottakat igazolva – Franciaországból, műholdas közvetítéssel tartott meg. Guido Persijn professzor (Leiden), az Eurotransplant tudományos igazgatójának „Organ Transplantation in Europe", Jean-Louis Vincent professzor (Brüsszel) „Update on Sepsis" és Peter Gloviczki professzor (Mayo Klinika, Rochester) „Update on Surgery of Venous Diseases" című plenáris előadása a fő témacsoportok fontosabb eredményeit összegezte.

A kongresszusi előadások kivonatai az European Surgical Research (Karger) különszámában olvashatók (Eur. Surg. Res., 2002. 34, S1, 1–103.), emellett az elfogadott közlemények egy része könyv formában is megjelent (Boros, M. (szerk.) Proceedings of the 37th Congress of the ESSR, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 2002.)

Boros Mihály dr.

Idén nyolcadszor rendezték meg a Táplálkozási Fórum „Elhízás és dyslipidaemia" konferenciát

A Táplálkozási Fórum 1994-ben jött létre a lakosság táplálkozásának és egészségi állapotának javításáért elkötelezett szakemberek egy szűkebb csoportja társulásával. Tagjai között megtalálhatók a zsír- és szénhidrát-anyagcsere, az elhízás és cukorbetegség kutatásában és kezelésében jártas belgyógyászok, gyermekgyógyászok, elméleti szakemberek és dietetikusok. A Táplálkozási Fórum célja, hogy mind a szakemberek, mind a lakosság figyelmét felhívja a helyes, a betegségek megelőzését és sikeresebb kezelését elősegítő táplálkozás, életmód és a megfelelő gyógyszeres terápiák fontosságára.

2002. május 22-én nyolcadik alkalommal került sor a Táplálkozási Fórum éves konferenciájára, melynek a Magyar Tudományos Akadémia adott otthont. A konferencia célja volt, hogy a magyarországi táplálkozástudományi szakembereket tájékoztassa a zsír- és szénhidrát-anyagcsere, az elhízás és a cukorbetegség területének aktuális kérdéseiről, a tudományos újdonságokról, illetve a magyarországi tendenciákról. A tudományos konferencia a következő témákat ölelte fel: a csecsemőkori táplálkozás hatása a később kialakuló elhízásra; a gyermekkori elhízás; a zsiradékfogyasztás összefüggése az elhízással és a magas koleszterinszinttel; a cukorbetegség és a magas koleszterinszint összefüggései valamint az elhízás és a magas koleszterinszint gyógyszeres és diétás kezelése.

Az elhízás és a magas koleszterinszint népbetegség, mely már a gyerekeknél is komoly problémát jelent, sőt, a terhes anya táplálkozása is befolyásolhatja a gyermek későbbi testsúlyát. Szomorú tény, hogy a kövér gyermekeknél az elhízás csak 1 százalékban hormonális eredetű, és a 10 évnél idősebb kövér gyerekek 80 százaléka kövér marad.

A túlsúly és a magas koleszterinszint a szív- és érrendszeri megbetegedések egyik legjelentősebb rizikófaktora, különösen igaz ez a cukorbetegeknél, ahol a vérzsírszint csökkentése legalább olyan fontos, mint a vércukorszint csökkentése. A szív- és érrendszeri megbetegedések gyakoriságát a hosszú távú, 1200–1500 kilokalóriát tartalmazó diéta jelentősen csökkentheti. A diétába optimálisan beilleszthető többek között a megfelelően elkészített baromfihús, mely 100 grammonként 110–160 kilokalóriát és 6–8 gramm zsírt tartalmaz. A diétás módszerek mellett gyógyszeres lehetőségek is rendelkezésre állnak az elhízás kezelésére.

Hogyan számoljuk ki a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát?

A magas vérzsírszint gyógyszeres kezelési irányelvei az idők során változtak. A Magyar Arteriosclerosis Társaság ajánlása szerint 5,2 mmol/l-es koleszterinszint felett már gyógyszer adása is szóba jöhet, nemcsak szívbetegeknél, hanem cukorbetegségben szenvedőknél, sőt azok számára is, akiknek olyan súlyos rizikófaktoraik vannak, melyek alapján a 10 éven belül várható szív- és érrendszeri események kockázata több mint 20%-ra tehető. A rizikó kiszámítására az ún. Framingham-ponttáblázatot használják *(1. táblázat)*.

Súlykontroll program

A túlsúlyosság és kövérség előfordulását 60% körüli értékben adják meg a hazai statisztikák. Ismert, hogy a testsúlycsökkentés alapját az egészséges táplálkozás és a fokozott fizikai aktivitás képezi. Az orvostudományban pontosan meghatározott, hogy mikor szükséges és lehetséges a túlsúlyos vagy kövér beteg fogyasztását gyógyszerrel támogatni. Ma Magyarországon két gyógyszer van erre a célra kereskedelmi forgalomban. Ezek közül az egyik a központi idegrendszerben teltségérzés keltésével csökkenti az étvágyat. Hatásmódjából eredően ez a gyógyszer más szervek működését is befolyásolja, így például a szív- és érrendszerre is hat. Alkalmazása és szedése megfelelő körültekintést igényel.

A másik testsúlycsökkentő gyógyszer nem kerül a vérkeringésbe, hatását helyileg, a bélcsatornában fejti ki. Hatásmódjának lényege a táplálékkal elfogyasztott zsírok felszívódásának részleges gátlása. A túlsúlyhoz és kövérséghez gyakran társuló vagy annak következtében kialakuló betegségek, mint például a magas vérnyomás, koszorúérbetegség, cukorbetegség vagy kóros vérzsírszint esetén is biztonsággal alkalmazható.

A zsírfelszívódás gátlásával ható gyógyszert szedő páciensek számára nyújt hatékony segítséget a *Súlykontroll program*. A program célja hatékony, tartós és megvalósítható testsúlycsökkenés elérése és hosszú távú megőrzése a páciensek aktív együttműködésével. Módszere a helyes táplálkozási szokások és életmód kialakítása, a testsúlycsökkenés gyógyszeres támogatása mellett. A hat hónapon át tartó oktató, tanácsadó programba a gyógyszert felíró orvos léptetheti be a pácienset egy jelentkezési ív kitöltő-

1. táblázat: Framingham-ponttáblázat a 10 éven belül várható szív- és érrendszeri események becslésére

Férfiak		Nők	
Életkor	Pontszám	Életkor	Pontszám
20–34	–9	20–34	–7
35–39	–4	35–39	–3
40–44	0	40–44	0
45–49	3	45–49	3
50–54	6	50–54	6
55–59	8	55–59	8
60–64	10	60–64	10
65–69	11	65–69	12
70–74	12	70–74	14
75–79	13	75–79	16

	Életkor (év)						Életkor (év)				
	20–39	40–49	50–59	60–69	70–79		20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Összkoleszterin (mmol/l)						Összkoleszterin (mmol/l)					
< 4,1	0	0	0	0	0	<4,1	0	0	0	0	0
4,1–5,2	4	3	2	1	0	4,1–5,2	4	3	2	1	1
5,2–6,2	7	5	3	1	0	5,2–6,2	8	6	4	2	1
6,2–7,2	9	6	4	2	1	6,2–7,2	11	8	5	3	2
≥ 7,2	11	8	5	3	1	≥ 7,2	13	10	7	4	2

	Életkor (év)						Életkor (év)				
	20–39	40–49	50–59	60–69	70–79		20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Nem dohányzó	0	0	0	0	0	Nem dohányzó	0	0	0	0	0
Dohányzó	8	5	3	1	1	Dohányzó	9	7	4	2	1

HDL-kol (mmol/l)	Pont	HDL-kol (mmol/l)	Pont
≥ 1,6	–1	≥ 1,6	–1
1,3–1,6	0	1,3–1,6	0
1,0–1,3	1	1,0–1,3	1
< 1,0	2	< 1,0	2

	Kezeletlen	Kezelt		Kezeletlen	Kezelt
Syst. RR (Hgmm)			Syst. RR (Hgmm)		
< 120	0	0	<120	0	0
120–129	0	1	120–129	1	3
130–139	1	2	130–139	2	4
140–159	1	2	140–159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

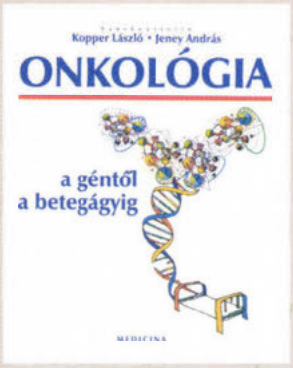
Összpontszám	Tízéves rizikó (%)	Összpontszám	Tízéves rizikó (%)	Összpontszám	Tízéves rizikó (%)	Összpontszám	Tízéves rizikó (%)
< 0	< 1	9	5	< 9	< 1	18	6
0	1	10	6	9	1	19	8
1	1	11	8	10	1	20	11
2	1	12	10	11	1	21	14
3	1	13	12	12	1	22	17
4	1	14	16	13	2	23	22
5	2	15	20	14	2	24	27
6	2	16	25	15	3	≥ 25	≥ 30
7	≥ 17	≥ 30	16	4			
8	4			17	5		

sével. A jelentkezések beérkezése után az oktatóközpontban dolgozó egészségügyi szakemberek veszik fel a kapcsolatot telefonon keresztül a részt vevő páciensekkel, mindig előre egyeztetett időpontban. A tanácsadás ingyenes. A telefonbeszélgetések során nem csak az egészséges étrend mennyiségi és minőségi kérdései kerülnek szóba, hanem olyan ugyancsak fontos témák is, mint a reális célkitűzések, a lelki tényezők, a mozgás fontossága, a vásárlási szokások stb. A résztvevők az egyes témák írásos emlékeztetőit postai úton is megkapják. Probléma vagy kérdés esetén a páciensek a csak számukra fenntartott ingyenes telefonszámon kérhetnek és kapnak segítséget. A Súlykontroll program népszerűségét mi sem bizonyítja jobban, mint ahogy a világ közel 50 országában működik már sikeresen, a fogyni vágyók teljes megelégedésére. A program a hazai érintettek körében is kedvező fogadtatásra talált.

Az érdeklődők a 06 (23) 446 855 telefonszámon kaphatnak bővebb felvilágosítást a Súlykontroll programról.

Hagymási Krisztina dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

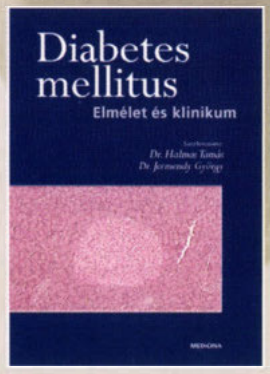
Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

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

Diabetes mellitus
Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



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

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

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

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

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

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, szövődményeit.

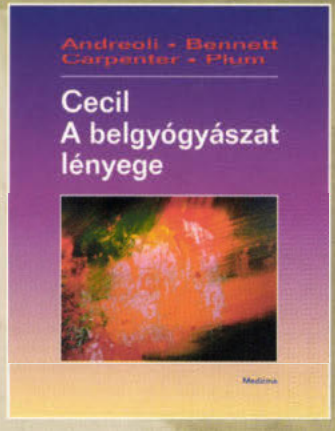
Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

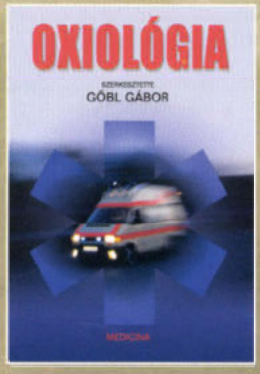
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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





Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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

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