

# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 49. szám

2003. december 7.

560 Ft

A „vérpótszerekről” jelenlegi ismereteink alapján .....	2395
<b>A MEGELŐZÉS KÉRDÉSEI</b>	
A koszorúér-betegség másodlagos prevenciója. Helyzetkép az ezredfordulón az EUROASPIRE I-II. vizsgálat magyar adatai tükrében .....	2399
<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>	
Szabad magzati DNS kimutatása a magzati Y-kromoszóma igazolásával anyai vérplazmából .....	2405
<b>RITKA KÓRKÉPEK</b>	
Kombinált terápia antifoszfolipid szindrómás beteg terhességében .....	2411
<b>AKTUÁLIS KÉRDÉSEK</b>	
A gége epithelialis hyperplasiáinak ljuubljanai klasszifikációja .....	2415
Az angiotenzin II-receptor-gátlók klinikai alkalmazásának új lehetőségei .....	2419
<b>KAZUISZTIKA</b>	
Súlyos fokú nephrosis szindróma kialakulása anabolikus szteroidot és kreatint tartósan szedő fiatal férfiban .....	2425
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>	
A Hodgkin- és a non-Hodgkin lymphomák kezelése .....	2429
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b> .....	2433
<b>LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ</b> .....	2443
<b>HÍREK</b> .....	2446



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



**AKTIL<sup>®</sup> DUO**



*otthonosan*

*a légúti fertőzések gyógyításában*

**Aktival aktívan!**



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

*További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!*



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 49. szám – 2003. december 7.



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., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótornyai Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

Szerkesztők • Editors  
Betcó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board  
Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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. Ifly dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
A. Mogyorósi dr. (Richmond), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

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 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6 000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 49. szám – 2003. december 7.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 7., 2003. Volume 144. No. 49.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A „vérpótszerekről” jelenlegi ismereteink alapján  
Hollán Zsuzsa dr.

2395

## MEGELŐZÉS KÉRDÉSEI

A koszorúér-betegség másodlagos prevenciója.  
Helyzetkép az ezredfordulón az EUROASPIRE I-II.  
vizsgálat magyar adatai tükrében

Óstör Erika dr., Jánosi András dr., Ádám Zsófia dr.,  
Bárczy György dr., Borbás Sarolta dr., Dávid Beáta,  
Gallai Istvánné, Podmaniczky Márta,  
Ruzsányi Tivadarné

2399

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Szabad magzati DNS kimutatása a magzati  
Y-kromoszóma igazolásával anyai vérplazmából  
Lázár Levente dr., Bán Zoltán dr., Szakács Orsolya,  
Nagy Bálint dr., Beke Artúr dr., Oroszné Nagy Judit,  
Rigó János jr. dr., Papp Zoltán dr.

2405

## RITKA KÖRKÉPEK

Kombinált terápia antifoszfolipid szindrómás  
beteg terhességében

Szodoray Péter dr., Bacskó György dr.,  
Lakos Gabriella dr., Zeher Margit dr.

2411

## AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A gége epithelialis hyperplasiáinak ljubljanai  
klasszifikációja  
Nagy Pál dr.

2415

Az angiotenzin II-receptor-gátlók klinikai  
alkalmazásának új lehetőségei  
Matos Lajos dr.

2419

## KAZUISZTIKA

Súlyos fokú nephrosz szindróma kialakulása  
anabolikus szteroidot és kreatint tartósan szedő  
fiatal férfiban

Révai Tamás dr., Sági Zoltán dr., Benedek Szabolcs dr.,  
Kovács András dr., Kaszás Ilona dr.,  
Virányi Marianna dr., Winkler Gábor dr.

2425

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

A Hodgkin- és a non-Hodgkin lymphomák kezelése  
Sréter Lídia dr.

2429

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2433

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

2443

## HÍREK

2446

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2446

## OH-QUIZ

2447

On „blood substitutes” at the level  
of recent research

Hollán, Zs.

2395

## QUESTIONS OF PREVENTION

Secondary prevention of coronary heart  
disease patients in the light of the Hungarian data  
of the EUROASPIRE I-II Studies.

The situation at the turn of the millennium

Óstör, E., Jánosi, A., Ádám, Zs., Bárczy, Gy.,  
Borbás, S., Dávid, B., Gallai, I., Podmaniczky, M.,  
Ruzsányi, T.

2399

## ORIGINAL ARTICLES

Fetal sex determination with real time PCR  
of fetal DNA in maternal plasma

Lázár, L., Bán, Z., Szakács, O., Nagy, B., Beke, A.,  
O. Nagy, J., Rigó, J. jr., Papp, Z.

2405

## RARITIES

Combined therapy in primary antiphospholipide  
syndrome related to pregnancy

Szodoray, P., Bacskó, Gy., Lakos, G., Zeher, M.

2411

## ACTUAL QUESTION

The Ljubljana classification of epithelial  
hyperplastic laryngeal lesions

Nagy, P.

2415

New possibilities of use of angiotensin-receptor  
blockers in clinical practice

Matos, L.

2419

## CASE REPORTS

Nephrotic syndrome with heavy proteinuria in  
a young man taking anabolic steroid and  
creatin continuously

Révai, T., Sági, Z., Benedek, Sz., Kovács, A.,  
Kaszás, I., Virányi, M., Winkler, G.

2425

## EVERYDAY PRAXIS

Treatment of Hodgkin- and non-Hodgkin lymphoma  
Sréter, L.

2429

## FROM THE LITERATURE

2433

## LETTERS TO THE EDITOR

2443

## NEWS

2446

## OH-QUIZ

2447

# A „vérpótszerekről” jelenlegi ismereteink alapján

Hollán Zsuzsa dr.

Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest (főigazgató: Miskovits Eszter dr.)

A mesterséges „vérpótszer”-kutatás több mint 70 éve nem tud és minden valószínűség szerint a közeljövőben sem lesz képes hatékony és biztonságos készítményt előállítani a betegellátás és a honvédelmi igények biztosítására. A DNS, RNS és poszttranszlációs kutatások eredményei feltárták az emberi vér rendkívül komplex és sokoldalúan koordinált szerkezetét és működését. A plazmapótszerek is a plazmának csak egyetlen funkcióját, a keringő térfogat fenntartását segítik elő. A vörösvérsejtbe zárt vérfesték funkciói még bonyolultabbak. Az O<sub>2</sub>-, CO<sub>2</sub>- és NO-kötés által szabályozott allosztérikus szerkezetváltást a mesterséges oxigénhordozók nem tudják szövődménymentesen pótolni. A sejtmentes hemoglobin megköti az NO-ot, ami élettani körülmények között koordinálja az oxigénellátást a respiratorikus ciklussal és a vasomotorfunkcióval. A sejtmentes hemoglobin NO-kötése hipertóniás krízisre és a fehérvérsejttapadás, valamint thrombocytá aggregáció fokozódásához vezet. Ezek a szövődmények halálos kimenetelűek lehetnek.

**Kulcsszavak:** vérpótszer, plazmapótszer, sejtmentes hemoglobin oldat, mesterséges oxigénhordozók, fluorozott szénhidrogének, NO, SNO-kötés

**On „blood substitutes” at the level of recent research.** The aim to find an artificial substitute for human blood has failed in the past 70 years and will most probably fail in the following future. Genomics, proteomics and posttranslational research have revealed that blood is our most complex and highly coordinated organ. Plasma substitutes can only promote a single function of plasma: the blood volume replacement. The even more complex coordination of the intraerythrocytic hemoglobin functions based on the allosteric structural changes induced by binding of O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> and NO can not be replaced safely by artificial oxygen carriers. Cell-free haemoglobin binds NO, which under physiological conditions coordinates O<sub>2</sub> supply with the respiratory cycle and vasomotor function. The binding of NO to haemoglobin results in hypertonic crisis and in increase of leukocyte adherence and platelet aggregation. These complications may have a fatal outcome.

**Key words:** artificial blood, plasma substitutes, cell-free haemoglobin solution, artificial oxygen carriers, fluorocarbons, NO, SNO

A szenzációéhes tömegkommunikáció rendkívül fontos és hasznos felvilágosító tevékenysége során olykor felkap tudományosan teljesen megalapozatlan, öndicséző nyilatkozatokat és lelkesen felnagyított jelentőséggel közvetíti azokat a hiszékeny laikus nézőknek és hallgatónak (1). A mai szuperspecializálás korában számos területen pl. az orvosi ismeretek szűkebb molekuláris biológiai kutatási területein még az orvosok jelentékeny része is „laikus”. Hiszen a szédületes gyorsasággal bővülő és mélyülő ismeretek megértéséhez nincsenek meg az alapismereteik, képzésük során még nem tanulták vagy már régen elfelejtették, s természetesen így nem követik az új alapkutatások eredményeit. Ezen új ismeretek tükrében sok, az orvosi nyelvhasználatban alkalmazott kifejezést újra kellene értékelni. Ilyen fogalom pl. a vérpótszer és a média által gyakran kritikátlanul alkalmazott „művér” fogalomköre is.

A sok évtizedes „művér”-kutatás célkitűzése az volt, hogy a betegellátás szükségletét emberi véradás nélkül biztosítani tudják. A Nemzetközi Vértranszfúziós Szolgálatok fejlődése minőségi és mennyiségi szempontból egyre tökéletesebben rendelkezésre

tudta bocsátani a klinikai szükséglethez szükséges vérkészítményeket. Magyarország a vérellátás szempontjából az 1960-as évektől a nemzetközi élvonalba került. Nemcsak a sürgősségi, hanem az elektív műtétekhez szükséges vért is mindig biztosítani tudtuk.

Vérhiány tehát nem indokolja a szövődményei miatt klinikai felhasználásra nem engedélyezett művér propagálását. A vértranszfúziót lelkiismereti okokból megtagadó Jehova tanúi gyakran voltak különböző készítmények kivizsgálásának alanyai. A ma már óriási „művér”-irodalom igazi indoka a kutatási terület honvédelmi jelentősége. Ezért elsősorban a nagyhatalmak kitűnő szakemberei óriási anyagi támogatással végzik e területen az alapkutatásokat.

Ez a közlemény az alábbi kérdésköröket tárgyalja:

1. Léteznek-e és ha ma nem léteznek, feltételezhető-e a belátható jövőben valódi vérpótszer előállítása a plazmapótszerek és a mesterséges oxigénhordozók („művér”) területén?

2. Mi a molekuláris alapja a szabad hemoglobin (hb) alapú készítmények akut és krónikus súlyos szövődményeinek?

3. A hb harmadik effektormolekulájának, a nitrogén-oxid (NO) funkciói és az NO-megvonás okozta kóros állapotok.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

## A plazmapótszerek és oxigénhordozók jelene és jövője

A vér a legbonyolultabb, legszövevényesebben sokoldalú, szigorúan koordinált funkciókat ellátó szövünk. A legvadabb tudományos fikcióban sem gondolhatjuk komolyan *valódi vérpótszerek* létrehozását.

Vegyük előbb az egyszerűbb alkatrészt, a vérplazmát.

A *plazmapótszerek*, a dextrán-, zselatin- és a hidroxietil-keményítő- (HES-) készítmények évtizedek óta a klinikai gyakorlat jól bevált eszközei. Kémiai szerkezetük, hatásmódjuk és esetleges mellékhatásaik közismertek. A plazmapótszer kifejezés használatakor vajon végig gondoljuk-e, hogy mit is pótolnak?

A vér folyékony alkatrésze, a plazma szinte végtelen számú bioaktív anyagot tartalmaz: fehérjék számtalan osztályát, alosztályát és azok változatait: serkentőket, gátlókat, jelzőket és hírvivőket, enzimeket, hormonokat, fémek és egyéb ionok, ill. anionok szállítóit, oldott antigéneket és antitesteket, a komplementrendszer alkotóit; a véralvadási faktorokat és azok gátlóit; a fibrinolyticus rendszer alkotóit és azok gátlóit. Aminosavakat, alapvető funkcióikat végző oligo- és polipeptideket, lipideket, cukrokat, NO-t, nitrátokat, nitríteket és foszfátokat, a sejtanycsere-termékek végtelen sokaságát (a metabolont), a folyamatok szabályozóit és a szabályozók szabályozóit. A bioaktív anyagok tökéletesen koordinált rengetegéből a *plazmapótszerek egyetlen funkciót*: a keringő térfogat fenntartását segítik elő.

A plazma különböző fontos funkcióit frakcionálással, vagy rekombináns módszerrel előállított termékekkel pótolják.

A különböző állatfajok genomjának feltérképezése arra a meglepő eredményre vezetett, hogy a feltételezettnél jóval kevesebb génünk van. A fajfejlődés során kialakult új sejttípusok, az új viselkedési formák során a gének száma alig változott. A férgeknek pl 13 000 génjük van, az embernek alig több, mint 30 000. A gének száma a különböző állatfajokban durván 10 000–30 000 között változik (3). A drámai fenotípuskülönbességek a géneket szabályozó kódok egyre bonyolultabb összefüggő hálózatából erednek. A viszonylag kisszámú gén mellett a transzkripció faktorok kifejeződési mintázatainak sokasága, a molekuláris kölcsönhatások kombinatorikus sokfélesége által jött létre a funkcióképesség növelése és a plaszticitás fokozódása. Az ubikvitinek, amelyek a kóros felépítésű, vagy a funkciójuk során károsodott fehérjéket megjelölik és a sejtek kivégző kamrájába, a 26S proteosomába irányítják, a SUMO-kal (kis ubikvitinhez hasonló modifikátorok) együtt fontos szerepet játszanak a transzkripció faktorok aktivitásában és proteolízisében egyaránt.

A vesejtek felépítése még sokkal bonyolultabb. A fajfejlődés során kialakult sejtek mindegyike egy kis mikrokozmosz, mert a sejtekben a biológiai funkciók specificitásának és hatékonyságának növelése érdekében ultramikroszkópos területekben, a sejtet és szubcelluláris alkatrészeit határoló membránok körülírt területein zajlanak a reakciók. Ezeket a doménokat, pl. a raftokat (tutajokat) védett anyagsere-

utak kötik össze a szubcelluláris membránterületekkel és a sejttaggal. A reaktív folyamatok ezáltal kompartmentalizáltak.

Az *érett vörösvérsejtek* (vvs) nincs sem magja, sem szubcelluláris alkotórészei. Ezért lebecsülően vörösvértesteknek nevezték, holott a keringő vvs-ek a funkciójukhoz legmagasabb szinten differenciálódott sejtek és nem egyszerűen *hemoglobin (hb) lipidburokba zárva*.

*Mesterséges oxigénhordozók*, „művér” előállítása több mint 70 év óta intenzív kutatás tárgya. A mesterséges vérpótszerek előállításának nemcsak kiemelkedő egészségügyi, hanem rendkívül nagy honvédelmi jelentősége lenne. Óriási irodalma van a 6–8 órás vérpótlásra felhasználható a) fluorozott szénhidrogénszárma-zékoknak és a különböző b) hb-készítményeknek.

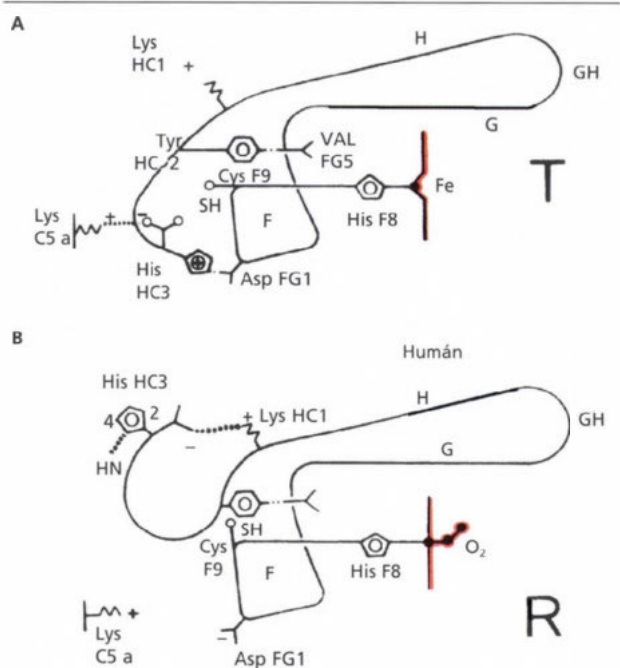
a) A fluorozott szénhidrogénekben az O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> és egyéb gázok jól oldódnak, alacsony a viszkozitásuk és vízzel nem keverednek, ultrahanggal vagy egyéb eljárásokkal előállított mikroszkópos részecskéiből stabil emulziók készíthetők. Az artériás vér O<sub>2</sub>-tartalmát 10–15%-osra képesek emelni, és 6–8 órás infúzió esetén viszonylag biokompatibilisek. A mikroszecskeket a macrophagok bekebelezik. Alapvető szövödmény, hogy a RES-ben tárolódnak.

b) Sejtmentes hb-oldatok

Mint hogy a hb viszonylag kis makromolekula, a vesén keresztül gyorsan kiürül. Ezért a mesterséges O<sub>2</sub>-szállításra szánt készítmények részint polimerizált, diaspirin által kereszt-kötött vagy polietilén-glikollal (PEG) kezelt hb-oldatok. A rekombináns módszerrel előállított emberi hb-t lipidburokba, liposomába zárva alkalmazták. A mesterséges O<sub>2</sub>-hordozók előállítását és klinikai alkalmazásuk vizsgálatát összefoglaló új referátumok klinikai adatai a sebészek optimizmusát tükrözik (5, 9). *Gál* (5) és *Spaten* (16) reális kritikával mutatnak rá, hogy ezek még ma is rosszul definiált készítmények, amelyeket inhomogén és rendszerint kis létszámú betegcsoporton próbáltak ki. Hatásuk értékelésénél számos klinikai tényezőt elhanyagoltak. Ehhez még hozzáfűzöm, hogy az értékelések leggyengébb pontja, hogy a vérpótszerek hatásosságának kritériuma elsősorban a betegek „transzfúziós szükségletének” csökkenése volt. Holott ez egy rendkívül szubjektív tényező, szerzőnként meglehetősen változó értékeléssel. A sejtmentes hb-oldatok *in vitro* toxicitása érzékeny neuron + astrocyta tenyészetekben bizonyított. Klinikai alkalmazásuk során fellépő súlyos szövödmények miatt az USA ellenőrző fellegvára, a Food and Drug Administration (FDA) a fluorozott szénhidrogének és a sejtmentes hb-oldatok egyikét sem engedélyezte (9).

## Mi a molekuláris alapja a sejtmentes hb-készítmények akut és krónikus szövödményeinek?

A hb-molekula funkcióinak molekuláris szerkezeti alapjait *Perutz* kutatásai tisztázták (11–14). A hb-molekula 4 alegysége hemcsoportjainak kooperáció-



**1. ábra:** A hemoglobin allosztérikus szerkezetváltozásának egyszerűsített térszerkezete. **(A)** A deoxyhb feszített (tense) T szerkezetében a vasatom nincs a porfiringyűrű síkjában. **(B)** O<sub>2</sub>-kötéskor a vasatom belép a relaxált R szerkezetben a porfiringyűrű síkjába, ami a molekula távol fekvő H<sup>+</sup>-hidjainak felbomlásához vezet  
Perutz, M. F. (ref. 8) alapján

ja teszi lehetővé a tüdő O<sub>2</sub>-dús környezetében a nagyobb térfogatú, feszített T (tense) szerkezetű deoxyhb-molekula hatékony O<sub>2</sub>-kötését. Az O<sub>2</sub> megkötése szerkezetváltozást okoz, a kisebb térfogatú relaxált (R- szerkezetű) oxi-hb hatékonyan adja le az oxigént a szöveteknek. Ezt a légzéssel ellentétes T ↔ R térfogatváltozást nevezte el Perutz a hb-molekula paradox légzésének. Az O<sub>2</sub> megkötésekor a hem központi vasatomja 0,3 Å elmozdulással belép a porfiringyűrű síkjába (1. ábra). Ez a rendkívül kis elmozdulás allosztérikus szerkezetváltozást okoz az egész molekulában: a deoxy-hb feszített hb-szerkezetét rögzítő sókötéseket felbontja, és H<sup>+</sup>-ionok szabadulnak fel (Bohr-effektus). Az oxi- és deoxy-szerkezet allosztérikus váltakozása biztosítja a szövetek oxigén ellátásának és sav-bázis egyensúlyának koordinálását (11).

A hb-molekula funkcionális szerkezetváltozása alapján ismerte fel Monod, Changeux és Wyman a biológiai funkciókban alapvető allosztérikus kölcsönhatást, vagyis a makromolekulák egy pontján létrejövő kis változás által a molekula távoli részén kiváltott szerkezeti átalakulást. Csak 15 évvel ezelőtt derült ki, hogy a szöveti oxigénellátással tökéletesen koordinált érfalrelaxációt az endothelsejtek által termelt kis lipofil molekula, az NO szabályozza (10). Az érfal simaizomsejtjeibe diffundáló NO guanil-cikláz-aktiváció által ciklikus GMP-szintjének fokozódását okozza, ami vasodilatációt vált ki (4). Intenzív nemzetközi kutatás alapján derült fény az NO rendkívül sokoldalú élettani hírvívő szerepére (2, 17 összefog-

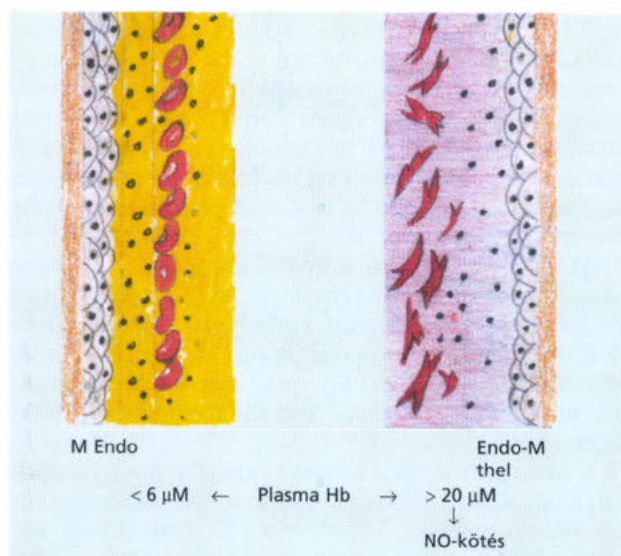


**2. ábra:** A vvs-be zárt hb-molekula nitrozilációja

láló referátumok). Ezeket az alapvető biológiai folyamatokat gátolják a sejtmentes hb-oldatok, mert kovalensen megkötik az NO-t és így az NO által mediált értágulat helyett súlyos vasoconstrictio jön létre. Élettani körülmények között a vvs-be zárt hb alapvetően védett állapotban van, mert

a) az NO a vvs-környezetben a hb allosztérikus szerkezetváltozása által a molekula vízzel telt belső üregéből felszínre kerülő Cys 93-hoz kötődve nitrozo-hb-t (SNO) hoz létre, ami könnyen leadja az NO-t s így az oxygenisatio során létrejön a koordinált érfaltágulat (6). A deoxy-hb-ban többszörös transznitráció útján kerül a nitrogén a vvs-membrán legnagyobb tömegű fehérjéjébe, az anioncserélő proteinbe (AE1, band 3) (2. ábra).

b) A nitroziláció mellett a hb kompartmentalizációja védi az ép vvs-ben a hb-t, azáltal, hogy az érendothel felszínre és az áramló vvs-ek közötti sejtmen-



**3. ábra:** A hb-molekulának az ép vvs-ben történő ultrastrukturális elkülönítése: kompartmentalizációja és sarlósejtes krízisben történő NO-kötése < 6 μM plazma-hb-szint esetén a sejtmentes zónába történő NO kompartmentalizáció mellett a funkcionális intramembrán fehérjékkel teletűzdelte vvs-membrán és annak sűrű szövetű cytoskeleton rétege is védi a hb-t az NO bioaktivitásától. Sarlósejtes krízisben és más intravasculáris haemolyticus anaemiában > 20 μM szabad hb megköti a NO-t  
M = az érfal izomrétege; Endo = az ereket bélelő endothel; • = NO

tes zónában (3. ábra) az NO- reaktivitás az eredeti 0,2%-ára csökken (7, 8).

Reiter és mtsai (15) mutattak rá, hogy a sarlósejtes krízis során létrejövő intravasculáris haemolysis, a plazma-hb-szint 20 µM/l fölé emelkedése hozza létre a plazma szolúbilis vasculáris sejtadhéziós molekula (sVCAM-1) szintjének emelkedését, és ezáltal a fehérvérsejt-tapadás fokozódását és thrombocytá-aggregációt, ami érelzáródásokhoz vezethet. Az sVCAM-1-képzést ui. élettani körülmények között az NO gátolja.

A szabad Hb NO-kötése okozza a sarlósejtes anaemiás betegek lábszárfekélyeit, a kialakuló szívelégtelenséget, az egyéb szervkárosodásokat és a korai halálozást.

Míg a vvs-be zárt hb SNO-kötése biztosítja a perifériás erekben az O<sub>2</sub>-kínálathoz szabott NO-leadást, a csupán lipidekből álló liposoma nem tudja pótolni a hb biológiai működéséhez elengedhetetlen allosztérikus szerkezet váltást. A kisméretű lipofil NO át tud diffundálni a lipidmembránon. A vvs-membrán lipidrétegébe ágyazott bioaktív fehérjék sokasága és a sűrű szövésű cytoskeleton réteg ezt megakadályozza. A sejtmentes hb-oldatokon alapuló „művér”, akárcsak a veleszületett és szerzett intravasculáris haemolytikus anaemiák, valamint a transzfúziós szövődmények az NO-megvonás következtében súlyos kóros következményekkel járnak.

## A NO élettani funkciói és megvonása okozta kóros állapotok

Az NO-nak fontos szerepe van az O<sub>2</sub>-kötés által szabályozott kalmodulinindukált Ca<sup>2+</sup>-homeosztázisban, ami létfontosságú a biológiai reakciók túlnyomó többségében és a sejtek életképességének fenntartásában. A vész- és szívizomzat plasmalemmájában az NO az izomerőt és a véráramlást szabályozza, a mitochondriális citokróm C-ben pedig a respirációs ciklust.

Az idegrendszerben alapvető szerepe van az ingerületátvitel szabályozásában. Az NO az aquaporin 1 (Colton Ag) vízháztartást szabályozó működésében és a programozott sejthalál (apoptosis) szabályozásában is elengedhetetlen tényező. Egyre több bizonyíték mutat az NO szerepére a haemosiderosis kialakulásában.

A nitroztatív stressz fontos tényező a malignitásiós folyamatokban, atherosclerosisban és a gazdaszervezet védekezésében. Emellett az NO-nak direkt antimikrobiális hatása is van: az NO-blokád a mikrobiális proliferáció fokozódását hozza létre. A csökkent NO-bioaktivitás szöveti ischaemiát, cardiovascularis morbiditást és szemfenék-elváltozásokat hoz létre atherosclerosisban, hypertóniás diabeteses betegekben.

Az NO-megvonás krónikus következményeinek szerepet tulajdonítanak az öregedés folyamataiban és különböző immunhiányos állapotok kialakulásában (2, 17).

## Összefoglaló megjegyzések

1. Az orvostársadalom korrekt tájékoztatása szükséges a „művér”-kutatásról megjelent tömegkommunikációs hírek tudományos megalapozatlanságáról.

2. A vér legbonyolultabb, a genomika, az RNS- és poszttranszlációs kutatások során egyre szerteágazóbb, de egyre koordináltabb szabályozást tükröző szövetünk.

3. A „plazmapótszerek” a plazma funkcióinak rengetegéből egyetlen működést, a keringő térfogat fenntartását segítik elő.

4. A vvs-be zárt hb még bonyolultabban koordinált, sokoldalú alapműködéséből, a hb effektormolekuláinak, az O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> és NO-nak még az allosztérikus szerkezetváltás által biztosított alapfunkcióját sem tudják a mesterséges oxigénhordozók veszélytelenül ellátni.

5. A sejtmentes hb megköti a végtelenül sokoldalú működést ellátó N alapú szabad gyököt, az NO-ot, ami élettani körülmények között a respiratorikus ciklust, az érrendszeri és O<sub>2</sub>-ellátási funkciókat koordinálja. A szabad hb NO-kötésének következtében hypertóniás krízis, fvs-tapadás és thrombocytá-aggregáció-fokozódás, valamint súlyos cardiovascularis következmények léphetnek fel a mortalitás szignifikáns fokozódásával.

6. A cikk a különböző betegségekben az NO-megvonás krónikus következményei alapján fellépő klinikai szövődményeket is összefoglalja.

**IRODALOM:** 1. A tömegkommunikációban megjelent cikkek: Mikor lesz a művér valóság? Családi Lap, 2003. május 16-17. Életment a művér. Nők Lapja 2003. 04. 25.; Művér magyar marhárból. Magyar Narancs, 2003. ápr. 20.; Az Index főoldala és cikk. Instant vér. Blikk, (Forrás: Kossuth Krónika) – 2. Bredt, D. S., Snyder, S. H.: Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. Ann. Rev. Biochem., 1994, 63, 175-195. – 3. Freimann, R. N., Tjian, R.: Regulating the regulators: lysin modifications make their mark. Cell., 2003, 112, 11-17. – 4. Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 1980, 288, 373-376. – 5. Gál Gy.: A mesterséges oxigén-hordozók. Transzfúzió, 2003, 36, 43-53. – 6. Jia, L., Bonaventura, C., Bonaventura, J. és mtsai: S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. Nature, 1996, 380, 221-226. – 7. Liao, J. C., Hein, T. W., Vaughn, M. W. és mtsai: Intravascular flux decreases erythrocyte consumption of nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 8757-8761. – 8. Liu, X., Miller, M. J., Joshi, M. S. és mtsai: Diffusion-limited reaction of free nitric oxide with erythrocytes. J. Biol. Chem., 1998, 273, 18709-18713. – 9. Moore, E. E.: Blood substitutes: the future is now. J. Am. Coll. Surg., 2003, 196, 1. – 10. Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., Moncada, S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 1987, 327, 524-526. – 11. Perutz, M. F., Kendrew, J. C., Watson, H. C.: Structure and function of haemoglobin II. Some relations between polypeptide chains. J. Molec. Biol., 1965, 13, 669. – 12. Perutz, M. F.: Nature of haem-haem interaction. Nature, 1972, 237, 495-499. – 13. Perutz, M. F.: Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. Nature, 1970, 228, 726-739. – 14. Perutz, M. F.: Structure and function of haemoglobin I. A tentative atomic model of horse oxyhaemoglobin. J. Molec. Biol., 1965, 13, 646. – 15. Reiter, C. D., Wang, X., Tanus-Santos, J. E. és mtsai: Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nature, Med., 2002, 8, 1383-1389. – 16. Spaten, D. R.: Artificial oxygen carriers. Status, 2002, Vox Sang., 2002, 83, 281-283. – 17. Stamler, J. S., Lamas, S., Fang, F. C.: Nitrosylation: the prototype redox-based signalling mechanism. Cell, 2001, 106, 675-683.

(Hollán Zsuzsa dr., Budapest, Karolina út 19–21. 1518)



## A koszorúér-betegség másodlagos prevenciója. Helyzetkép az ezredfordulón az EUROASPIRE I–II vizsgálat magyar adatainak tükrében

Östör Erika dr.<sup>1</sup>, Jánosi András dr.<sup>1</sup>, Ádám Zsófia dr.<sup>1</sup>, Bárczy György dr.<sup>1</sup>, Borbás Sarolta dr.<sup>2</sup>,  
Dávid Beáta<sup>3</sup>, Gallai Istvánné<sup>1</sup>, Podmaniczky Márta<sup>2</sup> és Ruzsányi Tivadarne<sup>2</sup>

Szt. János Kórház, III. Belgyógyászat, Kardiológia, Budapest (osztályvezető főorvos: Jánosi András dr.)<sup>1</sup>  
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Nyári Ildikó dr.)<sup>2</sup>  
Magyar Tudományos Akadémia Szociológiai Intézet, Budapest (igazgató: Tamás Pál dr.)<sup>3</sup>

Nemzetközi társaságok kiemelt fontosságot tulajdonítanak a coronariabetegség másodlagos prevenciójának és ezt ajánlásaikban is megfogalmazták (9, 11). Az aktuális klinikai gyakorlatot 1995–1996-ban az EUROASPIRE I. vizsgálat mérte fel, ennek magyar adatait szerzők 1999-ben közölték (8). Az 1999–2000 években végzett EUROASPIRE II. célja az eltelt 5 év alatti változások felmérése volt. Jelen közleményükben a két felmérés magyar adatainak ismertetése alapján igyekeznek megválaszolni, változott-e az ezredfordulón hazánkban a coronariabetegség másodlagos prevenciójának klinikai gyakorlata. A résztvevő intézmények, a minta kiválasztásának szempontjai, az alkalmazott módszerek mindenben azonosak voltak az EUROASPIRE I. felméréssel. A szerzők tanulmányukban 516, 70 éves, vagy ennél fiatalabb férfi és nőbeteg kórházi adatait dolgozták fel. A betegek kor és nem szerinti megoszlásában a két felmérés között nincs számottevő eltérés. A vizsgált faktorok kórházi dokumentálása lényegesen javult: minden betegnél találtak vérnyomásértéket, a betegek 91%-ánál lipidértéket is. Változatlanul hiányzik az információ a dohányzásról a betegek 1/3-ában, a testsúlytestmagasságról a betegek felében. Utánvizsgálaton a betegek 75%-a jelent meg, ennek során a súlyosan elhízottak aránya 60%-kal, a dohányzók aránya 13%-kal volt magasabb, mint 5 évvel korábban, és a növekedésnek ez az aránya a részt vevő 9 ország összehasonlításában Magyarországon a legnagyobb. A vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülők aránya 7%-kal emelkedett, a hypertóniásnak talált betegek száma 24,5%-kal csökkent, ennek ellenére a betegek 37%-ánál 140/90 Hgmm feletti vérnyomást mértek. A trigliceridérték átlaga 53%-kal, a súlyos hypercholesterinaemiások aránya 43%-kal emelkedett. A második felmérés idején a betegek 51%-a részesült lipid-szintcsökkentő kezelésben, az első felmérés 22%-ával szemben. Ennek ellenére a betegek 42%-ában 5,5 mmol/l feletti összkoleszterin-értéket találtak. A béta-receptor-blokkoló kezelésben részesülők aránya – a második felmérés idejére – jelentősen emelkedett 58%-ról 84%-ra. *Következtetések:* Némi javulás mel-

**Secondary prevention of coronary heart disease patients in the light of the Hungarian data of the EUROASPIRE I–II Studies. The situation at the turn of the millennium.** Relevant national societies attribute special importance to the secondary prevention of coronary patients. This is well formulated in their recommendations (9, 11). Actual clinical practice was studied in 1995–1996 by the EUROASPIRE I study. Its Hungarian data were published in 1999 (8). The scope of EUROASPIRE II in 1999–2000 was to study changes occurred in these 5 years. In this paper the authors intend to answer the question whether the clinical practice of secondary prevention of coronary patients showed any changes at the turn of the millennium. Participating centres, the criteria of patient selection and the applied methods were identical in the two studies. Hospital data of 516 patients below the age of 70 were analysed. There was no difference between the two studies neither in the distribution according to gender and age, nor in the number of death. Documentation of the relevant data in the hospital records improved substantially: blood pressure was registered in every patient chart, lipid values in 91%. Information on smoking however is still missing in 1/3 of the patients, while on weight and height in half of them. The response rate at the follow up investigation was 75%. The prevalence of obesity increased by 60%, that of smoking by 13% since the first investigation 5 years ago. This rate of increase is the largest among the 9 participating centres. The prevalence of hypertension decreased by 24.5% and the proportion of hypertensive patients receiving treatment increased by 7%. In spite of these blood pressure values over 140/90 mmHg were found in 37% of the patients. The mean triglyceride value increased by 53% and the prevalence of severe hypercholesterolaemia by 43%. Lipid lowering drugs are given to 51% of the patients in contrast to 22% 5 years earlier. In spite of this cholesterol values above 5,5 mmol/l were found in 42%. In respect of prophylactic drugs the proportion of patients receiving beta blockers increased from 58 to 84%. *Interpretation:* The evaluation of complex

lett továbbra is hiányos a betegek komplex rizikófelmérése és gondozása. A gyógyszeres kezelésben részesülők aránya növekedett, de a kezelés minősége a célértékek elérése tekintetében nem kielégítő. Az életmód megváltoztatására irányuló orvosi tevékenység hiányát bizonyítja az elhízottak és a dohányosok számának emelkedése, a hypertóniások és hypercholesterinaemiások jelenleg is magas százaléka.

**Kulcsszavak:** EUROASPIRE, coronariabetegség, másodlagos prevenció

risk of patients and their long-term care is still deficient. Drug treatment improved quantitatively but not qualitatively. This and the lack of lifestyle-improving medical efforts is reflected by the increase of the proportion of obese and smoking patients and the persistently high prevalence of hypercholesterolaemia and hypertension.

**Key words:** EUROASPIRE, coronary heart disease, secondary prevention

Az Európai Kardiológus Társaság, az Európai Atherosclerosis Társaság és az Európai Hypertonia Társaság kiemelt fontosságot tulajdonít a coronariabetegek másodlagos prevenciójának és ezt ajánlásaiban ismételt hangsúlyozta (9, 11). A Magyar Kardiológusok Társasága Szakmai Kollégiuma ennek alapján fogalmazta meg „A koszorúér-betegség megelőzése az orvosi gyakorlatban” c. irányelvét (1). Az ajánlások célja: csökkenteni az ismételt koszorúér-betegség, valamint az egyéb atheroscleroticus megbetegedés kockázatát, az idő előtti rokkantságot, a halálozást, javítani az életminőséget, a túlélést. Ennek érdekében konkrét célokat fogalmaz meg az életmódra, veszélyeztető tényezőkre, valamint a gyógyszerelésre vonatkozóan. Ezek a célok: a dohányzásról történő leszokás, az egészséges táplálkozás, a rendszeres fizikai aktivitás, valamint bizonyos célértékek elérése: 25 alatti testtömegindex (BMI), a vérnyomás 140/90 Hgmm alatt, összkoleszterin maximum 5,0 mmol/l, LDL-koleszterin maximum 3,0 mmol/l. Profilaktikus gyógyszerként: aspirin vagy egyéb thrombocytáaggregáció-gátlók, béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók és antikoagulánsok szerepelnek az ajánlásban.

1995-ben az Európai Kardiológus Társaság Epidemiológiai és Prevenciói Munkacsoportja az 1 évvel korábban megjelent ajánlást (9) követően szervezte 9 európai országban, – köztük Magyarországon – az EUROASPIRE I. vizsgálatot, melynek célja a megelőzés európai gyakorlatának felmérése volt. Az eredmény a coronariabetegek másodlagos prevenciójának jelentős hiányosságát mutatta a vizsgált országok klinikai gyakorlatában (3).

A magyar adatokat, melyek hasonló eredményről számoltak be, 1999-ben közzétük (8). Az Európai Ajánlás második, frissített változata 1998-ban jelent meg (11). 1999-ben a második felmérést, az EUROASPIRE II. vizsgálatot az Európai Kardiológus Társaság az Euro Heart Survey Program keretén belül szervezte meg. A felmérés célja most annak megítélése volt, hogy változott-e a coronariabetegek másodlagos prevenciója az EUROASPIRE I. vizsgálat óta. Ebben a második felmérésben 15 ország vett részt (4). Külön közlemény foglalkozik az EUROASPIRE I. és II. felmérésben részt vett 9 ország összehasonlító adataival (5).

Jelen közlemény célja az EUROASPIRE I–II. magyar adatainak ismertetése alapján megválaszolni, változott-e hazánkban a coronariabetegek másodlagos prevenciójának klinikai gyakorlata a két felmérés közötti 5 évben.

## Módszer és minta

A minta kiválasztásának szempontjai és a részt vevő intézmények az EUROASPIRE I. felméréssel teljesen azonosak voltak. A részletes leírást illetően utalunk az előző közleményekre (3, 8). Összefoglalva: a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet és a Szent János Kórház III. Belosztálya budapesti és Pest megyei betegeinek adatait dolgoztuk fel, akiket 1999-ben az alább részletezett diagnózisok miatt ápoltak a két intézmény valamelyikében. A vizsgálatban 70 éves vagy ennél fiatalabb férfi és nőbetegek vettek részt. A kiválasztás a kórházi felvételek sorrendjében történt, amíg az egyes betegség csoportokban az előzetesen meghatározott esetszámot nem értük el.

A 4 betegségcsoport a következő volt:

- első coronariaműtét (ACBG),
- első PTCA, de megelőzően nem volt coronariaműtét,
- Akut myocardialis infarctus (AMI), de nem volt megelőzően sem coronariaműtét, sem PTCA,
- Angina pectoris (instabil vagy stabil), de nem volt megelőzően sem coronariaműtét, sem PTCA, sem AMI.

A kórlapok feldolgozása egységes szempontok alapján, standardizált kérdőív kitöltésével történt.

Utánvizsgálatra a kórházi ápolás után minimum 6, maximum 20 hónappal került sor. Az utánvizsgálat a következőket tartalmazta:

- egyéni és családi anamnézis, rizikófaktorok, gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés (standardizált kérdőívvel),
- testsúly és testmagasságmérés (elektromos mérleggel),
- két vérnyomásmérés (Omron 711 automata vérnyomásmérővel),
- a kilégtett levegő CO<sub>2</sub>-tartalmának mérése (Smokerlyser, Bedford Scientific, UK, Model EC 50),
- lipidmeghatározás központi laboratóriumban (University of Manchester).

A komputerben rögzített adatokat elektronikus adathordozón küldtük a koordináló központba. A részt vevő országok, központok és a betegek kódszámmal szerepeltek.

## Eredmények

516 beteg kórlapját, illetve kórházi adatait dolgoztuk fel és hasonlítottuk össze az EUROASPIRE I. vizsgálat 546 betegének adataival (1. táblázat).

A táblázat a feldolgozott betegek nem és betegségcsoportok szerinti megoszlását, az utánvizsgálat részvételi arányát és a halottak számát mutatja.

1. táblázat: A vizsgált minta

	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Betegek száma	131	123	125	128	146	133	144	132	546	516
férfi	102	98	87	87	103	93	94	63	386	341
(%)	(78)	(80)	(70)	(68)	(71)	(70)	(65)	(48)	(71)	(66)
nő	29	25	38	41	43	40	50	69	160	175
(%)	(22)	(20)	(30)	(32)	(29)	(30)	(35)	(52)	(39)	(34)
Utánvizsgáltak	115	101	108	102	100	82	98	104	421	389
(%)	(88)	(82)	(86)	(80)	(68)	(62)	(68)	(79)	(77)	(75)
Meghalt	4	2	4	-	13	19	3	-	24	21

I = EUROASPIRE I

II = EUROASPIRE II

ACBG = coronariaműtét; PTCA = percutan transluminális coronaria angioplasztika; AMI = akut myocardialis infarctus; AP = angina pectoris

2. táblázat: A minta kormegoszlása (%)

Életkor (év)	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
≤ 50										
férfi	30	19	23	26	28	29	27	11	108	85
nő	7	2	15	14	11	8	8	11	41	35
51-60										
férfi	38	36	44	36	34	35	30	23	146	130
nő	8	6	14	13	8	7	12	22	42	48
61-71										
férfi	34	41	20	24	41	28	37	29	132	122
nő	14	17	9	13	24	23	30	35	77	88

I = EUROASPIRE I

II = EUROASPIRE II

Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

3. táblázat: A vizsgált paraméterek dokumentálásának gyakorisága (%)

Paraméter	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Magasság	89	94	83	76	51	56	66	59	71	71
Súly	85	95	78	81	67	62	83	61	78	74
Vérnyomás	69	99	82	100	99	99	100	99	88	99
Lipidek	18	86	23	96	78	86	81	97	52	91
Dohányzási szokás	79	45	70	79	55	67	63	74	66	67

I = EUROASPIRE I

II = EUROASPIRE II

Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

A második felmérésben valamivel kevesebb férfi és valamivel több nőbeteg adatát dolgoztuk fel. Az utánvizsgálaton a betegek 75%-a jelent meg. A myocardialis infarctus miatt (AMI) ápoltak megjelenési aránya alacsony volt és alacsony is maradt. Az összes beteg kormegoszlásában nem volt különbség a két felmérés között, azonban az egyes betegcsoportokban találunk kis különbségeket (2. táblázat). Így a második felmérés során kevesebb volt az 50 éven aluli és több volt a 61-70 éves férfiak és nők aránya a coronariaműtöttek (ACBG) és az angina pectoris miatt (AP) kezelték között.

### A vizsgált faktorok dokumentálása a betegek kórházi ápolása alatt

Az adatok feldolgozásához csakúgy, mint az EUROASPIRE I. felmérésnél, minden rendelkezésünkre álló kórházi dokumentációt felhasználtunk: kórlapot, lázlapot, hemodinamikai és egyéb dokumentumot.

A 3. táblázatban a két felmérés eredményeit hasonlítottuk össze. A legnagyobb különbséget a lipidek dokumentálásában találtuk: az első felmérés 52%-ával szemben jelenleg 91%. Különösen szembevetendő az ez irányú javulás a coronariaműtöttek és

4. táblázat: A rizikófaktoroként számbajövő biológiai paraméterek átlagértékei

Paraméter	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7	28,5	27,4	29	27,2	29	26,8	29	27	29
Systolés vérnyomás (Hgmm)	139	132	132	132	138	128	138	136	137	132
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	82	78	80	80	84	77	82	81	82	79
Összkoleszterin (mmol/l)	5,3	5,5	5,6	5,7	5,3	5,9	6,3	5,7	5,6	5,7
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,14	1,2	1,10	1,4	1,16	1,4	1,37	1,5	1,3	1,4
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,41	2,9	3,42	2,9	3,34	3,1	4,27	3,3	3,6	3,1
Triglycerid (mmol/l)	1,57	2,5	2,33	2,7	1,47	2,7	1,38	2,3	1,7	2,6

I = EUROASPIRE I  
 II = EUROASPIRE II  
 Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

5. táblázat: Rizikófaktorok gyakorisága az utánvizsgálatkor (%)

	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Elhízás (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	27	34	22	35	26	33	17	44	23	37
Hypertonia ≥ 140 és/vagy ≥ 90 Hgmm	52	38	39	36	52	24	53	48	49	37
≥ 180 és/vagy ≥ 105 Hgmm	1	2	4	3	6	2	13	4	8	3
Hypercholesterinaemia ≥ 5,5 mmol/l	42	33	52	43	44	49	60*	44	46	42
≥ 6,5 mmol/l	13	14	13	22	14	26	40*	19	14	20
Hypertriglyceridaemia ≥ 2,0 mmol/l	–	58	–	62	–	57	–	53	–	58
Dohányzók	19	19	31	28	21	40	22	16	23	26
Diabetes	32	27	23	14	29	27	21	18	27	21

\* n = 5 technikai okok miatt  
 I = EUROASPIRE I  
 II = EUROASPIRE II  
 Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

a PTCA-ra került betegek csoportjában. E két betegségcsoportban ugyancsak teljessé vált a vérnyomásérték dokumentálása is! Változatlanul hiányzik az információ a dohányzási szokásról: a betegek 1/3-ában, a coronariaműtöttek több mint felében nem derült ki, hogy dohányos-e. A kórházi dokumentumok több mint 1/4-ében – csakúgy mint 5 évvel ezelőtt – nem találtunk testsúly-, ill. testmagasságértéket, összességében a testtömegindex kiszámítása a kórházi kezelés időszakában a betegek felében a hiányos adatok miatt nem volt lehetséges.

### A főbb rizikófaktorok az utánvizsgálat során

A rizikófaktoroként számba jövő biológiai paraméterek átlagait az EUROASPIRE I. és II. során a 4. táblázat mutatja. Lényeges különbség a két vizsgálat között nem észlelhető, kivéve a triglycerid átlagértéket, ez viszont minden betegségcsoportban jelentősen emelkedett. Az 5. táblázatban a rizikófaktorok gyakoriságát hasonlítottuk össze. Az elhízottak aránya jelentősen növekedett az összes betegen és minden betegségcsoportban. A dohányosok száma 23%-ról 26%-ra emelkedett. Kiemelendő, hogy még akut

myocardialis infarctus (AMI) után is a betegek 40%-a dohányzik!

Ugyanakkor jelentősen csökkent a hypertóniásnak talált betegek száma a II. vizsgálat alkalmával. A legkedvezőbb változást az akut myocardialis infarctust túlélők között találtuk: az első felmérés 52%-ával szemben jelenleg a betegek 24%-ánál találtunk emelkedett vérnyomást. Az összes beteg 37%-ánál azonban még mindig az elfogadott „normálérték” feletti vérnyomást mértünk az utánvizsgálat során.

Kedvező irányú, ha nem is jelentős a változás a hypercholesterinaemiának talált arányában: az I. vizsgálatkor talált 46% a jelen utánvizsgálatkor 42%-ra csökkent, és az 5,5 mmol/l feletti aránya a coronariaműtöttek között csökkent a legnagyobb mértékben: 42%-ról 33%-ra.

### A gyógyszeres kezelés az utánvizsgálatkor

A 6. táblázatban hasonlítottuk össze az utánvizsgálat során regisztrált gyógyszeres kezelést. A thrombocytaaggregáció-gátló és az antikoaguláns kezelésben részesülők aránya nem változott. A legnagyobb változás a lipidcsökkentők arányának jelentős emelke-

6. táblázat: Gyógyszeres kezelés gyakorisága (%)

	ACBG		PTCA		AMI		AP		Összes	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Thrombocyta-aggregáció-gátló	80	83	90	88	76	73	39	56	72	75
β-receptor-blokkoló	64	84	70	86	55	82	39	85	58	84
ACE-inhibitor	56	58	32	52	60	73	37	47	32	57
Lipidszintcsökkentő	25	55	31	59	19	52	12	36	22	51
Ca-antagonista	54	32	73	41	39	13	61	45	44	34
Antikoaguláns	15	15	8	7	22	16	9	7	14	11

I = EUROASPIRE I

II = EUROASPIRE II

Rövidítéseket I. az 1. táblázatnál

dése: az I. felmérésnél csak a betegek 22%-a, jelen vizsgálatnál már a betegek 51%-a részesült lipidcsökkentő kezelésben. Ugyancsak jelentősen emelkedett a béta-receptor-blokkoló, valamint az ACE-gátló kezelésben részesülő betegek aránya; az előbbi 58%-ról 84%-ra, az utóbbi 46%-ról 57%-ra. A kalciumantagonista csoportba tartozó gyógyszerek aránya csökkent. Ezek a változások minden betegségcsoportban megfigyelhetők.

## Megbeszélés

Az EUROASPIRE tanulmányok kórházban kezelt coronariabetegek 4 csoportjában mérték fel a betegség másodlagos prevenciójának európai gyakorlatát két alkalommal. A két felmérés között 5 év telt el. A betegség főbb rizikófaktorainak dokumentálása a kórházi tartózkodás során, valamint a rizikófaktorok kezelése és gondozása a betegek utánvizsgálatakor képezte mindkét alkalommal a felmérés alapját. Az EUROASPIRE II. vizsgálat ezenkívül lehetővé tette és természetesen célul tűzte ki a prevenció gyakorlat változásának felmérését is.

Az EUROASPIRE I. magyar adatait 1999-ben az Orv. Hetil.-ban közöltük (8). A következtetés lényegét tekintve nem különbözött az eredeti közös közleményben leírt európai gyakorlattól: hiányzik a rizikófaktorok komplex felmérése, nem megfelelő a kezelés és a gyógyszerválasztás, a gondozás, amit a hipertónia és a hyperlipidaemia magas gyakorisága, a dohányosok és az elhízottak magas aránya bizonyít.

Az EUROASPIRE II. felmérése során a kórházi dokumentáció javult. Vérnyomásértéket gyakorlatilag minden betegnél találtunk; a lipidértékek vonatkozásában – itt is elsősorban az ACBG és PTCA betegségcsoportokban, de az összes beteg tekintetében is – lényeges a változás: 70%, azaz a betegek 91%-ánál találtunk lipidértéket a kórházi tartózkodás során, szemben az első felmérés 52%-ával. Változatlanul elégtelen a dohányzás, a testsúly és a testmagasság dokumentálása. Megkockáztatható az a vélemény, hogy amit orvosként nem dokumentálunk, azt nem tartjuk annyira fontosnak, nem közöljük sem a beteggel sem a kollégákkal, elfelejtkezünk róla. A vérnyomás és a lipidek kontrollja és gyógyszer-

es kezelése az utóbbi években – elsősorban az igen sok új, hatásos gyógyszernek köszönhetően – előtérbe került. A túlsúly és a dohányzás azonban az életmód-változtatás része és mint ilyen gyakran nem tartjuk orvosi feladatnak.

Az utánvizsgálat során a BMI átlaga 27-ről 29 kg/m<sup>2</sup>-re emelkedett. A súlyosan elhízottak aránya 60%-kal, a dohányzók aránya 13%-kal nőtt. A növekedésnek ez az aránya a 9 ország összehasonlításában Magyarországon a legnagyobb! Kiábrándító a dohányzók számának emelkedése, különösen elszomorító és elgondolkoztató, hogy akut myocardialis infarctust elszenvedett betegek 40%-a is dohányzik!

A dohányzásról történő leszoktatásban bizonyítottan fontos szerepe van a szakemberrel együttműködő orvosnak (2, 10). A leszokás fontosságát magyarázó és az eredményt rendszeresen ellenőrző fontos szerep azonban a kezelőorvosé is. Az elhízás egyre nagyobb gondot jelent a fejlett nyugati országokban is, a probléma azonban mellőzött és alulértékelt az orvosi gyakorlatban (7). Az elhízás a nem megfelelő – elsősorban energiában és zsírokban gazdag –, táplálkozás és a mozgásszegény életmód következménye. Pedig a testsúly csökkentése kedvezően befolyásolja a vérnyomást, a lipidértékeket és csökkentheti a gyógyszeres kezelés szükségességét, illetve a gyógyszerek adagját.

Míg az első felmérésnél a betegek 49%-ánál mérünk az utánvizsgálat során 140/90 Hgmm, vagy ennél magasabb vérnyomást, addig a második felmérésnél a betegeknek már csak 37%-a nem érte el ezt a célértéket, mely 24,5%-os csökkenést jelent. Önmagában és a 9 ország összehasonlításában is ez biztató eredmény, ugyanis a 9 ország többségében ellenkező irányú a változás: a hipertóniások száma emelkedett (5). Ugyancsak emelkedett nálunk a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülők aránya az első felméréshez képest 7%-kal (5). Ugyanakkor a systolés és diastolés átlagértékben nincs változás. Figyelemre méltó, hogy a betegek több mint egyharmada (37%) nem érte el a célértéket.

A lipid átlagértékek nem változtak, kivétel a triglicerid átlaga, mely 53%-kal emelkedett, és ez bizonyosan összefügg az elhízottak számának jelentős emelkedésével. Az 5,5 mmol/l feletti hypercholesterinaemiások aránya nem egészen 9%-kal csökkent, viszont a súlyos, 6,5 mmol/l feletti aránya 43%-kal emelkedett. A hazai adatok a lipidcsökkentő ke-

zelés 132%-os növekedését mutatják: míg 5 éve a betegek 22%-a, jelenleg 51%-uk részesül valamilyen lipidszintcsökkentő kezelésben. Ennek ellenére az átlagértékekben nincs, a hypercholesterinaemiások arányában pedig kicsi a változás. Ez azt bizonyítja, hogy a lipidszintcsökkentő kezelés ugyan gyakoribb, de még mindig elégtelen, mert a coronariabetegek 42%-ában még 5,5 mmol felett van az összkoleszterin-érték.

A fentiekhez hasonló részletes eredményt közöltek a felmérésben részt vevő cseh központok is (6).

Jelentősen emelkedett a béta-receptor-blokkoló kezelésben részesülők aránya minden betegcsoportban, összességében 45%-kal, a 9 részt vevő országból ez a növekedési arány a legmagasabb! A betegek 84%-a kap jelenleg béta-receptor-blokkolót. 5 évvel ezelőtt az ACE-inhibitor-kezelésben részesülők aránya a 9 országgal összehasonlítva nálunk volt a legmagasabb (32%). Jelenleg ez az arány tovább emelkedett: 57%. Ennél többen csak Szlovéniában kapnak ACE-gátló gyógyszereket: 59%; Spanyolországban és Finnországban viszont a betegek kevesebb mint 1/4-e (5).

Thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben részesülők aránya nálunk volt és maradt a legalacsonyabb.

## Következtetések

Továbbra is hiányos a betegek komplex rizikófelmérése, különösen igaz ez az elhízás és dohányzás dokumentálására. Kedvezőtlen változás a súlyosan elhízottak és a dohányosok számának emelkedése. Kedvező változás a hypertóniások és hypercholesterinaemiások számának csökkenése, az antihypertenzív és lipidszintcsökkentő kezelésben részesülők számának emelkedése. Azonban az a tény, hogy a betegek 37%-a nem érte el a cél-vérnyomásértéket és 42% hypercholesterinaemiás, nem egyeztethető össze a jó klinikai gyakorlattal.

Az ezredfordulón tehát még mindig sok a teendő a coronariabetegek kezelése és gondozás területén.

**IRODALOM:** 1. *A Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelvei: A koszorúér-betegség megelőzése az orvosi gyakorlatban.* Kardiológiai Útmutató 2002. Klinikai Irányelvek Kézikönyve, 7-25. old. – 2. *Balfour, D., Benowitz, N., Fagerström, K. és mtsai:* Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 438-445. – 3. *EUROASPIRE Study Group:* EUROASPIRE: a European Society Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 1569-1582. – 4. *EUROASPIRE II Group:* Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 554-572. – 5. *EUROASPIRE I-II Group:* Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*, 2001, 357, 995-1000. – 6. *Mayer, O., Simon J., De Bacquer D. és mtsai:* The pursuit of secondary prevention targets in Czech coronary patients. A comparison of Euroaspire I and II surveys. *Cent. Eur. J. Publ. Health*, 2002, 3, 107-111. – 7. *Montaye, M., De Baquer D., De Backer, G. és mtsai:* Overweight and obesity: a major challenge for coronary heart disease secondary prevention in clinical practice in Europe. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 808-813. – 8. *Östör, E., Jánosi, A., Belatiny Kenéz, A. és mtsai:* EUROASPIRE: Az Európai Kardiológiai Társaság felmérése a coronaria betegek másodlagos prevenciójáról. *Magyar adatok.* *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 243-248. – 9. *Pyörälä, K., De Backer, G., Poole-Wilson, P. A. és mtsai:* Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 1300-1331. – 10. *Van Berkel, T. F. M., Boersma, H., Roos-Hesselink, J. W. és mtsai:* Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 1773-1782. – 11. *Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O. és mtsai:* Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 1434-1503.

(Östör Erika dr., Budapest, Diós árok u. 1. 1125)

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya, amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz.”

Montaigne

**FEKETÉN-FEHÉREN  
ULTRAHANG-DIAGNOSZTIKA!**

**Itt a soha vissza nem térő alkalom,**

hogy világszínvonalú General Electric ultrahang-diagnosztikai készüléket szerezzen be, rendkívül kedvezményes áron!

A Medicare Kft. év végi akciója keretében, egy összegben, vagy finanszírozással most akár 0% előleggel, havi bruttó 60.000,-Ft törlesztő részlettel juthat új Logiq készülékhez. A GE által kínált termékpaletta minden felhasználói igényt képes magas színvonalon kielégíteni.

web: [www.medicare.hu](http://www.medicare.hu)  
e-mail: [medicare@medicare.hu](mailto:medicare@medicare.hu)

1092 Budapest, Ráday u. 31/J. Tel/Fax: +36 (1) 455-7000

**GE Medical Systems**  **MEDICARE KFT.**  
Ultrasound



## Szabad magzati DNS kimutatása a magzati Y-kromoszóma igazolásával anyai vérplazmából

Lázár Levente dr.<sup>1</sup>, Bán Zoltán dr.<sup>1</sup>, Szakács Orsolya<sup>2</sup>, Nagy Bálint dr.<sup>1</sup>, Beke Artúr dr.<sup>1</sup>, Oroszné Nagy Judit<sup>1</sup>, Rigó János jr. dr.<sup>1</sup> és Papp Zoltán dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Budapest (igazgató: Papp Zoltán dr.)<sup>1</sup>  
Igazságügyi Orvostani Intézet (igazgató: Sótynyi Péter dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** Az elmúlt években egyre inkább a figyelem középpontjába kerülnek azok a noninvasív vizsgálatmódszerek, amelyek az anyai vérben található magzati eredetű sejtek, illetve a szabad magzati DNS vizsgálatával foglalkoznak. **Célkitűzés:** A szerzők vizsgálatának célja az anyai vérben fellelhető szabad magzati DNS real-time PCR-vizsgálattal történő kimutatása, a módszer érzékenységének és reprodukálhatóságának vizsgálata volt. **Anyag és módszer:** Vizsgálatsorozatukban a szerzők a terhesség 11. és 22. hete között 56 terhes vérplazmájából izolált DNS-mintákból real-time PCR-módszer segítségével, az Y-kromoszómán található SRY régió kimutatásával igazolták az Y-kromoszóma jelenlétét. A vérvételt követő amniocentesis során nyert magzatvízmintákból hagyományos citogenetikai módszerrel vizsgálták a magzat karyotypusát. **Eredmények:** A karyotypus vizsgálatával 50 esetből 26 esetben fiúmagzatot találtak, míg az anyai vérplazmából izolált szabad DNS-mintákból 27 esetben találtak SRY pozitívítást. Az azonos vizsgálati személyekhez tartozó plazma- és magzatvízmintákból származó eredményeket összehasonlítva azt találták, hogy 47 esetben a citogenetikai és molekuláris genetikai módszerrel meghatározott nem megegyezett. Két SRY pozitív esetben 46,XX karyotypust, egy SRY negatív esetben 46,XY karyotypust találtak. **Következtetések:** Az anyai vérplazmából történő magzati nem meghatározás érzékenysége vonatkozó eredményeik az eddigi szakirodalmi adatokkal összhangban biztatóak, a rutin klinikai gyakorlatban történő alkalmazásához azonban további tapasztalatszerzésre van szükség.

**Kulcsszavak:** szabad magzati DNS, nem-meghatározás, real-time PCR

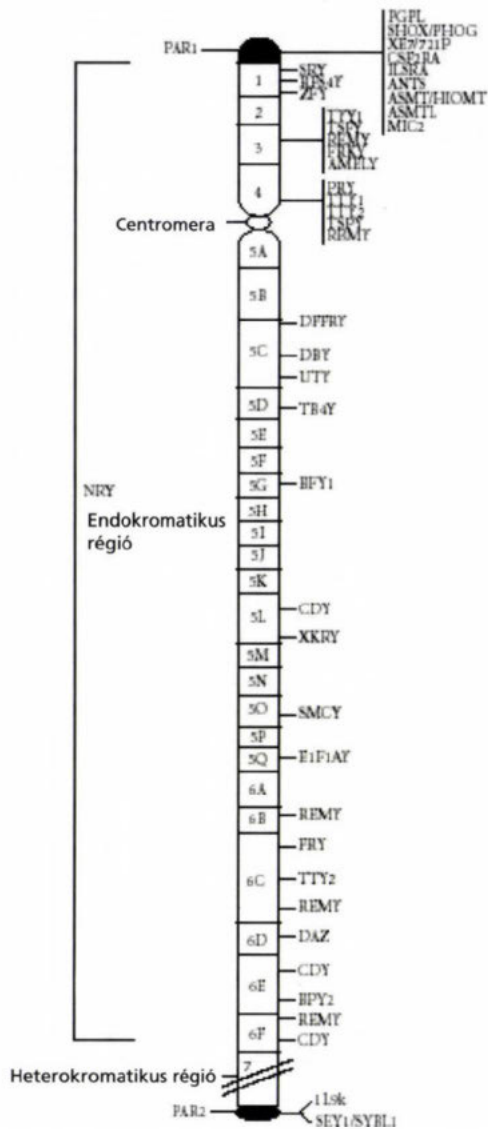
**Fetal sex determination with real time PCR of fetal DNA in maternal plasma.** *Introduction:* Non-invasive methods using maternal plasma and serum for molecular genetic diagnosis become an important field of interest in prenatal genetic diagnosis. Free fetal DNA in maternal plasma and serum has been shown to be useful for fetal gender determination, and seems to offer a new possibility to perform non-invasive prenatal genetic diagnosis. A possible application is fetal sex determination for couples at risk of X-linked diseases. The aim of this study was to control the reliability and reproducibility of the real-time PCR amplification of the SRY region. *Materials and methods:* Maternal serum before amniocentesis, and amniotic fluid samples were obtained from 56 pregnant women during the 11<sup>th</sup> to 22<sup>nd</sup> weeks of gestation. Real-time PCR analysis of the SRY region was performed in order to determine the fetal sex. Routine karyotyping of cultured amniotic cells was also performed on the samples. Six cases were excluded. *Results:* In 26 of 50 pregnancies were found male fetuses by cytogenetic analysis. Real time PCR of maternal plasma has been positive for the SRY region in 27 cases. In 47 cases the cytogenetic gender and the real-time PCR result was correlating. In one case of 46,XY karyotype the PCR reaction for SRY region was negative, in two cases of SRY positivity the karyotype was 46,XX. In this study are presented the results of fetal sex determination in maternal plasma using real time PCR method. *Conclusions:* The real time PCR detection of fetal DNA in maternal plasma seems to be an easy non-invasive method to determine the fetal sex at this gestational age. Our experience is promising in terms of the specificity and sensitivity of the method.

**Key words:** free fetal DNA in maternal plasma, sex determination, real-time PCR

A magzati genetikai diagnosztikához szükséges mintavételi módszerek invazivitásukból adódóan ma-gukban hordozzák a magzati veszteség kockázatát.

**Rövidítések:** CVS = chorionbóly-mintavétel; EDTA = etiléndiamin-tetraacetát, IVF = in vitro fertilisatio; PCR = polimeráz láncreakció

Ez a kockázat egyaránt vonatkozik a genetikailag érintett, illetve egészséges terhességekre. A legkorábban elvégezhető mintavételi módszer a chorionbóly-mintavétel, amit általában a terhesség 10–12. hete között végzünk. A magzati veszteség kockázatát ezen beavatkozás esetén 1–2%-ra (9, 23, 26), transcervicalisan végzett beavatkozás esetén



1. ábra: Az Y-kromoszóma szerkezete, az SRY szekvencia az Yp:11.3 pozícióban helyezkedik el

3–4%-ra becsülik. A genetikai amniocentesist a 16. terhességi hét után végezzük, a magzati veszteség kockázata kb. 1% (23). A magzati veszteség kockázatán kívül nem elhanyagolható tényező a terhes pszichés megterhelése sem. Mindezen szempontokat figyelembe véve érthető módon megnőtt az érdeklődés azon prae-natalis diagnosztikai lehetőségek iránt, amelyek ezt a kockázatot kiküszöbölik.

Az elmúlt 10 évben számos noninvaszív módszerrel próbálkoztak a kutatók. E módszerek közül említést érdemel a transcervicalisan nyert magzati sejtek (1, 5, 22), valamint az anyai vérből izolált magzati sejtek (21, 24) vizsgálata. További lehetőségként merült fel az anyai szérumban, valamint plazmában fellelhető szabad magzati DNS felhasználása prae-natalis diagnosztikai vizsgálata (14). A *Lo* és munkacsoportja által végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy már koraterhességben kimutatható szabad magzati DNS az anyai vérben. Az is bizonyítást nyert, hogy a szabad magzati DNS koncentrációja a terhesség korának előrehaladásával nő (17).

Az anyai plazmában fellelhető szabad magzati DNS viszonylag egyszerű kimutatása új lehetőségeket nyitott a noninvaszív prae-natalis diagnosztika számára. Egyik ilyen lehetőség a magzati nemének meghatározása. Az X-kromoszóma-hoz kötött recesszív módon öröklődő betegség kockázatának kitett terhességekben a koraterhességben elvégzett magzati nem meghatározás segítségével lehetővé válik a fiúmagzatok kiválasztása, és csak ebben az esetben válna szükségessé az invazív mintavétel a betegség kimutatása céljából. Munkánk célja az SRY szekvencia kimutatás (1. ábra.) megbízhatóságának és reprodukálhatóságának vizsgálata volt, figyelembe véve többek között a terhesség korát, az anya paritását, az előző szülésekből származó gyermek nemét, a spontán és művi vetélések számát, valamint a korábbi transzfúziók esetleges hatását.

## Módszerek

Minden vizsgált személy esetében két vizsgálatot végeztünk, az egyik vizsgáló férfi, a másik nő volt, az esetleges kontaminációból adódó hibák elkerülésére. Amennyiben az azonos vizsgálati egyénhez tartozó vizsgálat eredményei (pozitív, illetve negatív PCR-reakció) megegyeztek, abban az esetben az eredményt elfogadtuk, ellenkező esetben kizártuk a vizsgálatból. Vizsgálatunkhoz klinikánk genetikai tanácsadásán jelentkező terheseket választottunk. Minden vizsgált terhes esetében regisztráltuk a terhesség korát, a terhes paritását, a terhességi hetet, az előző szülések, illetve császármetszések számát, az előző terhességből származó gyermek nemét, spontán és művi vetélések, méhen kívüli terhességek számát, valamint a genetikai vizsgálat okát. A vizsgálatból kizártuk a terhesség alatt transzfúzióval átesett betegeket.

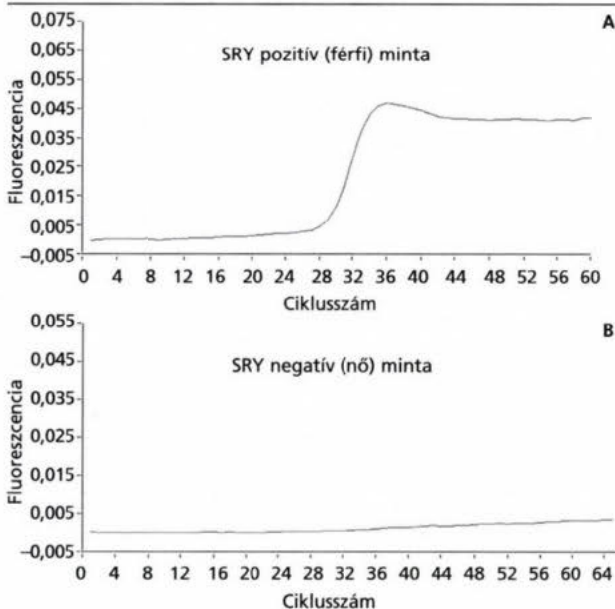
Minden vizsgált terhes esetében, részletes előzetes felvilágosítás után, a kromoszóma-rendellenesség átlagosnál magasabb kockázata miatt a kért genetikai amniocentesist megelőzően rutin vérvétel keretében 6 ml vérmintát gyűjtöttünk EDTA-s csöbe. A vérmintákat 4 °C-on tároltuk, és 2 órán belül 1600 rpm/min fordulatszámon centrifugáltuk. Centrifugálást követően a plazmát eltávolítottuk. Az így nyert plazmát –20 °C-on tároltuk a további feldolgozásig. A plazmából történő nem meghatározást real-time PCR-módszerrel végeztük. A vizsgálathoz 800 µl vérplazmát használtuk, a DNS-t szilárd fázisú DNS-izoláló kit segítségével (High Pure PCR Template Preparation Kit®, Roche Diagnostics) szeparáltuk. A nem meghatározáshoz az Y-kromoszóma rövid karján elhelyezkedő SRY szekvenciára (Yp:11.3) specifikus primerpárokat használtuk. A használt primerek 22 (SRY F), illetve 23 (SRY R) bázispár hosszúságúak voltak. A PCR-amplifikációt minden futtatás esetében azonos paraméterekkel végeztük. A reakcióelegy összetétele: 20 µl végtérfogatban 8 µl nukleázmentes desztillált víz, 1,5 mmol MgCl<sub>2</sub>, 5 pmol mindkét primerből, 1 pmol próbából, valamint 2 µl LC-Fast Start reakciómix (TaqPolymerase, reakció puffer, dNTP mix, FastStart enzim, Roche Diagnostics) és az izolált DNS 2 µl-e volt. Kezdeti 8 perces, 95 °C-on történő denaturálás után, a denaturációs, annealing és extenziós lépések 95 °C-on (10 s), 56 °C-on (10 s) és 72 °C-on (15 s) történtek 60 ciklus során, amelyet egy 10 s, 45 °C-ra történő hűtést követően 85 °C-ra történő „olvasztás” követett. Az amplifikációt, annak időbeli lefolyását és a termékek olvadásgörbéjének analizését LightCycler® (Roche Diagnostics) készülékkel végeztük. Minden futtatás során a mintasort pozitív és negatív kontrollal egészítettük ki, a pozitív kontroll esetén a reakcióelegy



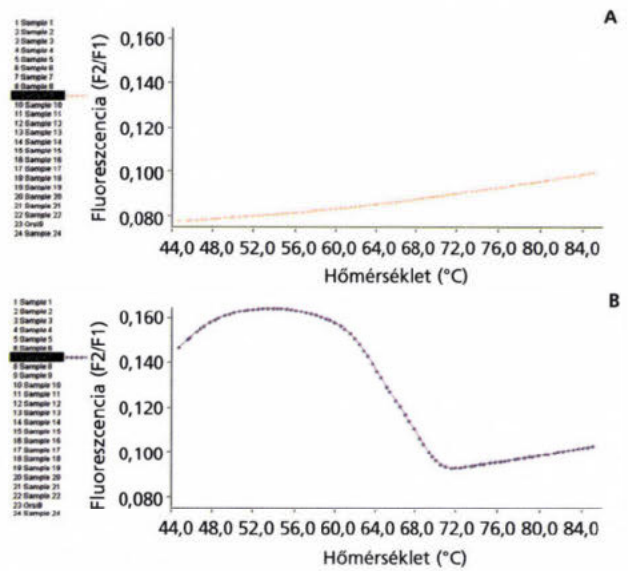
férfitől származó DNS-t használtunk, negatív kontroll esetében a reakcióelegy nem tartalmazott DNS-t. A magzatok nemének kontrollálására az amniocentézis során nyert magzatvíz sejteinek tenyésztését követően citogenetikai vizsgálatot végeztünk, és meghatároztuk a magzat karyotypusát. A PCR és a citogenetikai vizsgálatok eredményeit csak a vizsgálatok lezárását követően hasonlítottuk össze.

## Eredmények

Az anyai vérplazmából történő SRY-szekvencia kimutatásával végzett nem meghatározást 56 terhes esetében végeztük el. Az anyai átlagos életkor 32 év, a terhességi kor átlaga 16,5 hétnek adódott. A vizsgált 56 esetből 6 minta esetében a két vizsgáló által kapott eredmény nem egyezett meg, ezért ezeket az eseteket nem fogadtuk el, tehát 50 esetben (89%) jutottunk eredményhez. Az 50 esetből 27 esetben találtunk SRY pozitívítást, 23 esetben a PCR során nem amplifikálódott SRY régióra specifikus PCR-termék. A 2. ábrán látható az SRY pozitív, illetve negatív esetben képződő PCR termék amplifikációs görbéje. Összevetve a karyotypizálás eredményével, 47 (94%) esetben a karyotypus szerinti nem és az anyai plazmából történt nem meghatározás eredménye (SRY-pozitivitás = fiú, SRY negatívítás = leány) azonos volt. Két SRY pozitív esetben 46,XX karyotypust találtunk, egy 46,XY karyotypust mutató esetben nem amplifikálódott SRY régióra specifikus PCR-termék. Minden vizsgált esetben a PCR-termékek olvadáspont-analízisével is alátámasztottuk a keletkezett termékek specifikusságát (3. ábra).



2. ábra: A pozitív real-time PCR-reakció időbeli lefutása: egy kezdeti háttérfázissal kezdődik, ami addig tart, amíg a PCR-termék fluoreszcens jele meg nem haladja a próba rendszer háttér fluoreszcenciájának mértékét, ezt követi egy exponenciális növekedési (log fázis) szakasz, amikor a termék fluoreszcens jele az amplifikáció mértékében növekszik, amit a reakció hatékonyságának csökkenésével egy plató fázis követ (A). SRY negatívítás esetén a görbe nem mutat emelkedést (B)



3. ábra: SRY negatív minta olvadásgörbéje (A). SRY pozitív minta olvadásgörbéje, az SRY F esetén az olvadáspont 59,3 °C, az SRY R próba esetében 58,7 °C (B)

## Megbeszélés

Vizsgálatunk célja a magzati eredetű DNS kimutatása real-time PCR-módszer segítségével az anyai plazmából, és ezáltal a magzati nem meghatározása, a módszer reprodukálhatóságának és érzékenységének vizsgálata volt, figyelembe véve a terhesek anamnéziséit. A real-time PCR-vizsgálat előnye a hagyományos PCR-reakcióval összehasonlítva, hogy nyomon követhető a PCR-reakció időbeli lefutása, lehetővé teszi a reakciótermék gyors mennyiségi meghatározását és a rendszer felépítéséből adódóan csökkenti a kontamináció lehetőségét. A vizsgálat élettani alapjait az anyai vérben jelen lévő szabad magzati DNS adja.

Számos tanulmány foglalkozott az anyai vérben jelen lévő magzati sejtek, valamint szabad DNS eredetének vizsgálatával (1, 8, 10, 22, 24). Jelenleg az a feltételezés tűnik a legvalószínűbbnek, hogy a placentáció során, valamint később a placentából leváló trophoblastsejtek passzálódásával, szétesésével jutnak a magzati sejtek és a magzati DNS az anyai keringésbe. Az anyai vérben található magzati DNS mennyiségi meghatározása során a magzati DNS aránya az anyai plazmában 25,4 genom ekvivalens/ml és 291,2 genom ekvivalens/ml a terhesség korai, illetve késői szakaszában. Ezek a koncentrációk az összpazma-DNS 3,4 és 6,2%-ának felelnek meg (17). Több kutatócsoport számolt be arról, hogy a szabad magzati DNS mennyisége nem csupán a terhességi kor előrehaladtával emelkedik, hanem kóros terhesség esetén is. Patológias terhesség esetén praecleamsiában (18) és HELLP-szindrómában azonos korú normális terhességekhez viszonyítva a szabad magzati DNS szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Hasonló eredményre jutottak 21-es triszómia esetén is (9, 10, 20).

1. táblázat: A vizsgált 50 terhes terhességi korra, teherbeesés módjára, magzatok számára, előző terhességére, terhességet megelőző transzfúzióra, karyotipusra, SRY pozitivitásra vonatkozó adatai

	Terhességi hét	IVF	Gemini terhesség	Előző terhességből származó fiú	Terhességmegszakítás/ Spontán vetélés	Transzfúzió	Karyotypus	SRY pozitivitás
1	11	0	0	+	0	0	46,XX	0
2	12	0	0	0	0	0	47,XY	+
3	12	0	0	0	0	0	46,XY	+
4	12	0	0	+	0	0	46,XX	0
5	12	0	0	0	0	0	46,XX	0
6	12	0	0	+	0	0	46,XX	0
7	13	0	0	+	0	0	46,XY	+
8	14	0	+	+	0	0	46,XX	0
9	14	0	0	0	0	0	46,XX	0
10	14	+	0	0	0	+	46,XY	+
11	14	0	0	+	0	0	46,XX	0
12	15	0	0	0	0	0	46,XY	+
13	15	0	0	0	0	0	46,XY	+
14	15	0	0	+	0	0	46,XX	0
15	15	0	0	0	0	0	46,XX	+
16	15	0	0	0	0	0	46,XY	+
17	15	0	0	+	0	0	46,XY	+
18	16	0	0	0	0	0	46,XX	0
19	16	0	0	0	0	0	46,XX	0
20	16	0	0	+	0	0	46,XY	+
21	16	0	0	+	0	0	46,XY	+
22	16	0	0	0	0	0	46,XY	+
23	17	0	+	0	0	0	46,XX	0
24	17	0	0	0	0	0	46,XX	0
25	18	0	0	0	0	0	46,XX	0
26	18	0	0	+	0	0	46,XY	+
27	18	0	0	+	0	0	46,XY	+
28	18	0	0	+	0	0	46,XY	+
29	18	0	0	0	0	0	46,XY	+
30	18	0	0	0	0	0	46,XY	+
31	18	0	0	0	+	0	46,XY	0
32	18	0	0	0	0	0	46,XY	+
33	18	0	0	0	+	0	46,XY	+
34	18	0	0	0	0	0	46,XX	0
35	19	0	0	+	0	+	46,XX	0
36	19	0	0	0	0	0	46,XY	+
37	19	0	0	+	0	0	46,XY	+
38	19	0	0	0	0	0	46,XX	0
39	19	0	0	0	0	+	46,XX	0
40	19	0	0	+	0	0	46,XX	0
41	19	0	0	0	+	0	46,XX	0
42	20	0	0	+	0	0	46,XX	0
43	20	0	0	+	+	0	46,XY	+
44	20	0	0	+	0	0	46,XX	+
45	20	0	0	0	+	+	46,XY	+
46	21	0	0	0	0	0	46,XY	+
47	21	0	0	0	+	0	46,XX	0
48	21	0	0	0	0	0	46,XY	+
49	22	0	0	0	+	0	47,XY	+
50	23	0	0	0	+	0	46,XX	0

IVF = in vitro fertilisatio

A fellelhető szabad magzati DNS alkalmasnak bizonyult a magzat RhD-statusának meghatározására Rh negatív anyák esetében (15, 27). Az anya és a megszületett gyermek véréből nyert DNS esetében végzett STR markerek szekvencia polimorfizmus vizsgálata is biztató eredményeket adott (25).

Az általunk végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a szabad magzati DNS a terhesség első trimeszterében biztonsággal kimutatható az anyai vérplazmából, és mennyisége alkalmas arra, hogy benne az SRY szekvenciát megtaláljuk. Az általunk vizsgált 50 esetből 6-ban a vérvétel, valamint az amniocentesis

az első trimeszter végén történt. A legkorábbi vizsgálatot a terhesség 11. hetében végeztük. Az anyai vérben fellelhető korábbi terhességekből származó DNS mennyiségével kapcsolatban a szakirodalomban több megállapítás szerepel. Az elvégzett vizsgálatok tanúsága szerint a szabad magzati DNS mennyisége a szülést követően exponenciálisan csökken (16, 17), ugyanakkor néhány esetben évek múltával is kimutatható magzati eredetű DNS az anyai vérben. A terhességmegszakítás, spontán vetélés valamint extrauterin terhesség tekintetében az irodalomban nincsenek adatok. A mi vizsgálati csoportunkban

szereplő terhesek közül 31 többször szülő volt, köztük 19-nek előző terhességéből fiú gyermeke született. Művi terhességmegszakítás 14 esetben, spontán vetélés 10 esetben, méhen kívüli terhesség egy esetben fordult elő az anamnézisben. Mindkét álpozitív esetben az anya többször szülő volt. Az egyik esetben az anamnézisben mind művi vetélés mind pedig előző terhességéből származó fiúgyermek szerepel. A másik esetben az anamnézisben egy leánygyermek és egy spontán vetélés szerepel. A vizsgálatok a 15., valamint a 20. terhességi héten történtek. Ezekben az esetekben a korábbi terhességekből származó szabad magzati DNS lehet felelős az álpozitív PCR-reakció eredményért.

Hasonlóan a korábbi terhességéből származó magzati DNS-hez, „idegen” DNS kerülhet az anyai vérbe, ha az anya transzfúzió esett át, jóllehet a transzfúziók nagy többségét vörösvérsejt masszával végzik, aminek szabad DNS-tartalma feltételezhetően minimális. A transzfúziós anamnézis négy esetben volt pozitív. Két esetben 46,XX, másik két esetben 46,XY-nak adódott a magzat karyotypusa, és ennek megfelelően az első két esetben nem amplifikálódott az SRY régióra specifikus PCR-termék, míg a másik két esetben a PCR-reakció pozitív volt. A fogamzás egy esetben IVF-módszerrel történt, a karyotypus és a PCR-módszerrel meghatározott magzati nem ez esetben fiúnak adódott. A vizsgált két gemini terhesség esetében mindkét magzat, mindkét esetben 46,XX karyotypusú volt, a PCR-reakció mindkét esetben negatív eredményt adott (1. táblázat).

Vizsgálatsorozatunkban a módszer specificitása 92%-nak, érzékenysége 96%-nak adódott, ami megfelel az irodalomban fellelhető adatoknak. A vizsgálatok során azt találtuk, hogy az esetek többségében (93%) az előző terhességek (a magzat nemétől függetlenül), valamint a spontán és művi vetélések nem befolyásolják a real-time PCR-reakció eredményét. Az anamnézisben szereplő transzfúzió egyik esetben sem vezetett álnegatív vagy álpozitív reakcióhoz. Ennek hátterében nagy valószínűséggel a transzfúzió során kapott vörösvérsejt-massza alacsony szabad DNS-tartalma, valamint az anyai vérbe került „idegen” DNS lebomlása állhat. Az 50 esetből egy esetben 46,XY karyotypust és SRY negativitást kaptunk. Az álnegatív eredmény nagy valószínűséggel a minta alacsony szabad DNS-tartalmának következménye volt. Következésképpen a diagnosztikához használt DNS kis mennyisége, valamint a módszer érzékenysége rendkívül fontossá teszi a kontamináció elkerülését célzó óvintézkedéseket és a protokoll szigorú betartását.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a szabad magzati DNS real-time PCR-módszerrel történő vizsgálata a magzat nemének meghatározása céljából a noninvazív prae-natalis diagnosztika fontos eszköze lehet az X-kromoszómához kötött rendellenességek esetében, kiküszöbölve a CVS, amniocentesis invazivitásából adódó magzati veszteség kockázatát. Bízható eredményeink alapján, további céljaink között szerepel a módszer alkalmazása a klinikai gyakorlatban. Megfelelő számú CVS-sel és amniocentissel kontrollált esetet követően a technika nyúj-

totta lehetőségek fejlődésével lehetővé válhat a szabad magzati DNS szélesebb körű diagnosztikai felhasználása.

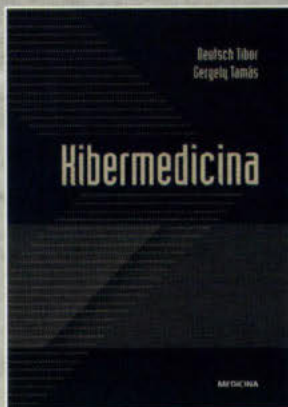
**IRODALOM:** 1. Adinolfi, M., Sherlock, J.: First-trimester prenatal diagnosis using transcervical cells: an evaluation. *Hum. Reprod. Update*, 1997, 3, 383-392. – 2. Bianci, D. W., Zickwolf, G. K., Weill, G. J. és mtsai: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93, 705-708. – 3. Chiu, R. W. K., Poorn, L. M. L., Lau, T. K. és mtsai: Effects of blood-processing protocols on fetal and total DNA quantification in maternal plasma. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 1607-1613. – 4. Costa, J.-M., Giovannardi, Y., Ernault, P. és mtsai: Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Brit. J. Haematol.*, 2002, 119, 255-260. – 5. Efrat, Z., Akinfenwa, O. O., Nicolaidis, K. H.: First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 305-307. – 6. Farina, A., LeShane, E. S., Lambert-Messerlian, G. M. és mtsai: Evaluation of cell-free fetal DNA as a second-trimester maternal serum marker of Down syndrome pregnancies. *Clin. Chem.*, 1999, 2, 239-242. – 7. Hahn, S., Holzgeve, W.: Prenatal diagnosis using fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: what is currently feasible? *Clin. Obst. And Gynecol.*, 2002, 3, 649-656. – 8. Honda, H., Miharu, N., Ohashi, Y., Ohama, K.: Successful diagnosis of fetal gender using conventional PCR analysis of maternal serum. *Clin. Chem.*, 2001, 1, 41-46. – 9. Jackson, L. G., Wapner, R. J.: Risks of chorionic villus sampling. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1987, 1, 513-531. – 10. Lee, T., LeShane, E. S., Messerlian, G. M. és mtsai: Down syndrome and cell-free fetal DNA in archived maternal serum. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 2002, 5, 1217-1221. – 11. Lo, Y. M. D., Patel, P., Wainscoat, J. S. és mtsai: Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet*, 1989, 2, 1363-1365. – 12. Lo, Y. M. D., Patel, P., Sampietro, M. és mtsai: Detection of singelcopy fetal DNA sequence from maternal blood. *Lancet*, 1990, 335, 1463-1464. – 13. Lo, Y. M. D., Patel, P., Baignet, C. N. és mtsai: Prenatal sex determination from maternal peripheral blood using the polymerase chain reaction. *Hum. Gen.*, 1993, 90, 483-488. – 14. Lo, Y. M. D., Corbetta, N., Chamberlain, P. F. és mtsai: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997, 350, 485-487. – 15. Lo, Y. M. D., Hjelm, N. M., Fidler, C. és mtsai: Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1734-1738. – 16. Lo, Y. M. D., Zhang, J., Leung, T. N. és mtsai: Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64, 218-224. – 17. Lo, Y. M. D., Tein, M. S. C., Pang, C. C. P. és mtsai: Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 768-775. – 18. Lo, Y. M. D., Leung, T. N., Tein, M. S. C. és mtsai: Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin. Chem.*, 1999, 2, 184-188. – 19. Lo, Y. M. D.: Fetal DNA in maternal plasma: biology and diagnostic applications. *Clin. Chem.*, 2000, 12, 1903-1906. – 20. Lo, Y. M. D., Lau, T. K., Zhang, J. és mtsai: Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin. Chem.*, 1999, 10, 1747-1751. – 21. Martin, W. L., Durrant, L. G., Liu, D. T. Y.: Non-invasive fetal cell isolation from maternal blood. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 105, 576-583. – 22. Overton, T. G., Lighten, A. D., Fisk, N. M. és mtsai: Prenatal diagnosis by minimally invasive first-trimester transcervical sampling is unreliable. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 175, 382-387. – 23. Papp, Cs., Papp, Z.: Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice? *Curr. Op. Obstet. Gynecol.*, 2003, 15, 159-165. – 24. Pertl, B., Bianchi, D. W.: First trimester prenatal diagnosis: fetal cells in the maternal circulation. *Semin. Perinatol.*, 1999, 5, 393-402. – 25. Pertl, B., Sekizawa, A., Samura, O. és mtsai: Detection of male and female DNA in maternal plasma by multiplex fluorescent polymerase chain reaction amplification of short tandem repeats. *Hum. Genet.*, 2000, 106, 45-49. – 26. Rhoads, G. G., Jackson, L. G., Schlesselman, S. E. és mtsai: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 609-617. – 27. Turner, M. J., Martin, C. M., O'Leary, J. J.: Detection of fetal Rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care. *Eur. J. of Obst. Gynecol.*, 2003, 108, 29-32.

(Lázár Levente dr., Budapest, Baross u. 27. 1088)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és házi orvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.

A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképeségét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képlet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

## Farmakoterápia

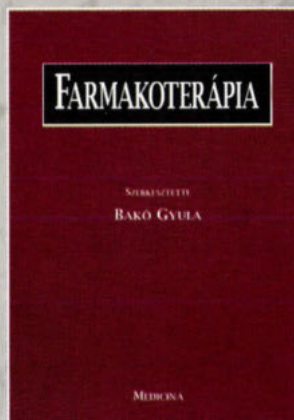
Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza.

Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulális kezelési módokat, a hiperlipidkémia alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben kövendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 628 oldal Bolti ár: 5200 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

## Kombinált terápia antifoszfolipid szindrómás beteg terhességében

Szodoray Péter dr.<sup>1,3</sup>, Bacskó György dr.<sup>2</sup>, Lakos Gabriella dr.<sup>1</sup> és Zeher Margit dr.<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék (igazgató: Zeher Margit dr.)<sup>1</sup>

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)<sup>2</sup>

Broegelmann Research Laboratory, The Gade Institute, University of Bergen, Bergen, Norvégia (igazgató: Roland Jonsson dr.)<sup>3</sup>

Antifoszfolipid szindrómás terhes betegek esetében gyakori a középidős intrauterin retardatio és a magzati halálozás. A szerzők egy 28 éves antifoszfolipid szindrómás terhes esetét mutatják be súlyos szülészeti komplikációkkal az anamnézisében (spontán abortus, missed Ab). Kombinált immunmoduláns (intravénás immunglobulin, szteroid), antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló terápia alkalmazásával a beteg újabb vetélését ki tudták védeni. Az eset kapcsán a szerzők áttekintést adnak a betegség monitorozásáról és az irodalomban szereplő terápiás ajánlásokról.

**Kulcsszavak:** primer antifoszfolipid szindróma, terhesség, intravénás immunglobulin terápia

**Combined therapy in primary antiphospholipide syndrome related to pregnancy.** Patients with antiphospholipide syndrome have a high frequency of mid-pregnancy intrauterine growth retardation or fetal death. The authors report the case of a 28 year old pregnant woman with antiphospholipide syndrome with severe obstetrical complications (spontaneous abortion, missed abortion) in the past history. By means of the administration of combined immunomodulant (intravenous immunglobulin, steroid), anticoagulant and antiplatelet therapy we could prevent a subsequent pregnancy loss of the patient. Apropos of this case the authors give an overview on the monitoring of the disease and the therapeutical recommendations of the literature.

**Key words:** primary antiphospholipid syndrome, pregnancy, intravenous immunglobulin therapy

A hypercoagulabilitással járó kórképek csoportjába tartozó antifoszfolipid szindróma (APS) jellegzeteségei közé tartozik mind az artériás, mind a vénás thrombosis előfordulása (15). Az APS patogenezisében az antifoszfolipid (aPL) és antiglikoprotein antitestek fontos szerepet töltenek be. Legfontosabb autoantitestek ebben a csoportban a lupus antikoaguláns (LA), az antikardiolipin (aCL), valamint a  $\beta_2$ -glikoprotein I ( $\beta_2$ -GPI) elleni. Noha eredetileg az aCL-t és LA-t azonos antitestnek tartották, később bizonyítást nyert, hogy két különböző autoantitestről van szó (16).

Az APS tünetei szerteágazóak, elsősorban artériás és/vagy vénás thrombosisok valamint terhességi szövődmények (magzati distressz-szindróma, gestációs hypertensio, praecampsia, magzati elhalás és

rekurráló spontán abortus) jellemzik a betegséget. Ezen elváltozások mellett neurológiai zavarok, szívbillentyűhibák, bőrgyógyászati rendellenességek is előfordulhatnak.

A szerteágazó szülészeti komplikációk klinikai tüneteinek hátterében antifoszfolipid antitest által mediált autoimmun mechanizmusú prokoaguláns aktiválás áll, mely placentáris ischaemiához és végül placentáris keringési elégtelenséghez vezet. Legújabb kutatások szerint az antifoszfolipid antitestek a trophoblastsejtek felszínén expresszált antikoaguláns hatású molekulákkal lépnek kapcsolatba és ezáltal idéznek elő placentaris thrombosisot és infarktust (19). Más tanulmányok az APS-ban tapasztalható kóros terhesség hátterében a patológiás placentációt írják le (13). Az APS laboratóriumi diagnosizálásához a lupus antikoaguláns (LA) teszt és az antikardiolipin (IgG és IgM) immunassay elvégzése szükséges (19). Szisztémás lupus erythematosushoz (SLE) társuló antifoszfolipid szindrómában a kofaktordependens aCL jelenléte és a betegség tünete között szignifikáns összefüggést találtak (11). SLE-ben a terhességet megelőző hematológiai tünetek közül az antifoszfolipid antitest és/vagy a lupus antikoaguláns jelenlétét írták le, mely leginkább

**Rövidítések:** aCL = antikardiolipin; APS = antifoszfolipid szindróma; APL = antifoszfolipid; LA = lupus antikoaguláns;  $\beta_2$ -GPI =  $\beta_2$ -glikoprotein I; SLE = szisztémás lupus erythematosus; IVIG = intravénás immunglobulin; Ab = abortus; ANF = antinukleáris faktor; ANCA = anti-neutrofil citoplazmatikus antitest; aDNA = kettős szálú DNS elleni antitest; CH50 = összkomplement-aktivitás; C3 = komplement 3-as faktor

összefüggésben áll a kis születési súllyal és a perinatalis halálózással (9). Egyes tanulmányokban az anti- $\beta_2$ -GP-I antitestek fontos szerepét írták le a diagnosztikában, főleg olyan esetekben, amikor a hagyományos aCL antitestek és az LA negatív (7).

Az APS diagnosztikája és kezelése sokszor nehézséggel jár, beleértve a betegség változatos tünettanát, a jelenleg fellelhető kevés klinikai tesztet, valamint hogy az optimális kezelés pontos „evidence-based” útmutatása is hiányzik (4). Számos antikoaguláns, thrombocytáaggregáció-gátló és immunszuppresszív terápia került bevezetésre annak érdekében, hogy az APS rizikóját és komplikációit csökkentsék (2, 5). Többek között klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az intravénás gammaglobulin terápia (IVIG) kedvező hatású az APS-ban szenvedő betegek terhessége kapcsán (1, 10, 12, 17).

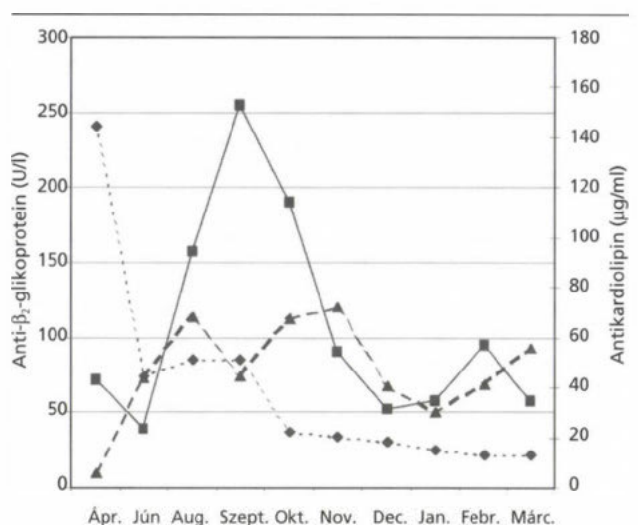
APS-ban szenvedő 28 éves terhes betegünk esetében az irodalomban szereplő klinikai vizsgálatok eredményeit mérlegelve kombinált immunomoduláns-antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló terápiát alkalmazva, a beteg újabb szülészeti komplikációját kivédjük és nőbetegünk egészséges leánygyermeknek adott életet.

## Esetismertetés

28 éves nőbetegünket APS előzetes diagnózis miatt utalták klinikánkra.

Kiemelendő adatok a beteg anamnéziséből: 7 hetes spontán abortus, 20 hetes missed Ab, thrombocytopenia (27 G/l), agyi thromboemboliás történések (klinikai kép és CT-vel diagnosztizálva), livedo reticularis.

Korábbi immunszerológiai eredmények: antinukleáris faktor (ANF) negatív, anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) negatív, kettős szálú DNS elleni antitest (aDNA) határérték pozitív. A későbbiekben elvégzett immunszerológiai és genetikai vizsgálatok pozitív LA-t, emelkedett aDNA szintet, normális összkomplement-aktivitást (CH50) és komplement 3-as faktor (C3) szintet, pozitív Rose-, negatív krioglobulin próbat, aktivált protein C rezisz-



1. ábra: Antikardiolipin és anti- $\beta_2$ -glikoprotein antitest szintek a terhesség különböző stádiumaiban

tenciát és az V-ös faktor Leiden mutációját tekintve heterozigóta típust írtak le. Noha az aDNA autoantitest szint pozitív volt, a beteg az egyéb tünetek hiányában az SLE ARA kritériumát nem elégitette ki. A klinikai kép, immunológiai, immunhematológiai vizsgálatok alapján (antikardiolipin autoantitest pozitívítás, thrombocytopenia, livedo reticularis, mitralis billentyű hibája, cerebrovasculáris történések, ismétlődő szülészeti komplikációk) alapján a primer antifoszfolipid szindróma diagnóza felállítható volt.

Mivel az antifoszfolipid antitestek jelenléte a foetalis distressz, koraszülés, magzati halálózás és az anya szülészeti komplikációinak valószínűségét nagy mértékben növeli, betegünk terhessége során a magzat fejlődését mindvégig intenzíven követtük (rendszeres Doppler-ultrahangvizsgálat és foetalis biometriai történések a terhesség kezdeti stádiumától végig a terhesség folyamán). Az anyai sérülést várhatóan elkerülte, ezért a terhesség alatt az APS-ban szenvedő terhesek esetén, mint a magzati halálózás mutatóját (16), ennek értelmében ezt a paramétert is folyamatosan ellenőriztük, kóros eltérést nem észleltünk.

1. táblázat: Antifoszfolipid antitest titerek a terhesség folyamán az aktuális gyógyszeres terápia feltüntetésével

	Ápr.	Jún.	Aug.	Szept.	Okt.	Nov.	Dec.	Jan.	Febr.	Márc.
Antikardiolipin IgG (norm: < 47)	43,46	23,57	94,65	152,74	114,23	54,32	31,71	34,93	57,41	34,86
IgM (norm: < 70)	5,62	44,17	68,47	44,98	67,62	72,39	41,00	30,29	41,53	55,62
LA	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
anti- $\beta_2$ -glikoprotein (U/l)	240,47	75	85	85	37,58	33,96	30,67	25,7	22,26	21,8
Thrombocytaszám	norm.	norm.	Norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
Terápia	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	4 mg	4 mg	4 mg	8 mg	8 mg	8 mg	16 mg	16 mg	16 mg	16 mg
			LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH
			0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml
						IVIG	IVIG	IVIG	IVIG	IVIG
						2 x 500 mg/tskg	2 x 500 mg/tskg	2 x 500 mg/tskg	2 x 500 mg/tskg	2 x 500 mg/tskg

LA = lupus antikoaguláns; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; IVIG = intravénás gamma-globulin; M = metilprednizolon; S = szalicil (125 mg acetilsalicilsv)

Az alapbetegség nyomon követése során az alábbi véralvadási paramétereket figyeltük rendszeresen: antikardiolipin antitestek (IgM, IgG), aPTI (aktivált parciális trombo-plasztinidő),  $\beta_2$ -glikoprotein I elleni antitest szint, thrombocytaszám.

A kezelés során négyes, kombinált terápiát alkalmaztunk [szalicil, szteroid, kis molekulasúlyú heparin (LMWH) és intravénás immunglobulin (IVIG)]. A terhesség előtt a beteg szalicil (acetylsalicilsav 125 mg/die) és szteroid (methylprednisolon 8 mg/die) terápiát kapott. Az első trimeszter korai szakaszától kezdve LMWH (nadroparin  $1 \times 0,4$  ml/die sc.) terápiát indítottunk el. A 18., 22., 26. és 36. gestációs héten  $1 \times 500$  mg/tskg iv. gamma-globulin-terápiát alkalmaztunk két egymást követő napon (1. táblázat).

Az antikardiolipin antitest titer gyorsan csökkent, a 18. gestációs héttől az LA negatívvá vált és az anti- $\beta_2$ -glikoprotein I szintjében is csökkenést tapasztaltunk (1. ábra). A thrombocytaszint normális volt a terhesség alatt (1. táblázat). A folyamatos regisztrált foetalis biometria nem mutatott intrauterin retardációt vagy fejlődési rendellenességet. A szülés terminusban történt, per vias naturales, szülés közben komplikáció nem történt, az újszülött egészséges volt a retardáció bármely tünete nélkül.

## Megbeszélés

Az aPL/aCL autoantitest termelődésének egyik mechanizmusa myocardialis necrosis következtében létrejövő autoimmun reakció. Ezen a mechanizmuson alapul az a feltételezés, mely szerint exogén aPL/aCL azonnali alkalmazása myocardialis infarctus után, hasonlóan az anti-D használatához Rh negatív anyák esetében, megelőzheti a későbbi patológiás antitest termelődést (8). A kereskedelmi forgalomban kapható IVIG-készítmények számos autoantitestet tartalmaznak, többek között aPL-t és aCL-t. Az APS-ás betegek terhességében eredményesen alkalmazott IVIG-készítmények terápiás hatása aPL/aCL tartalmukból (is) következik, mivel ezen antitestek jelenléte megelőzi (vagy megakadályozza) az autoimmun folyamat kibontakozását (14).

A betegség hátterében a T-lymphocyták „saját” felismerési zavarát is feltételezik, és az IVIG terápiás hatását a T-lymphocytá-zavarok megszüntetésében és antiidiotípus antitestek biztosításában látják (13).

Klinikai adatok támasztják alá, hogy a nagy dózisú IVIG-terápia az APS-ás betegek terhességében hatásosnak mutatkozott (12, 17). Spinnato és mtsai havonta 400 mg/kg immunglobulint alkalmaztak 5 napig 5 első vagy korai második trimeszterben lévő betegnél. Ebben a vizsgálatban 4 beteg kapott thrombocytáaggregáció-gátló kezelést (szalicil) és 4 beteg párhuzamosan heparin profilaxisban részesült (12). Valensise és mtsai 0,5 g/kg dózisban adtak IVIG-t 2 egymást követő napon, kezdve a terhesség 5. hetétől, megismételve havonta a 33. gestációs hétig (17). Parke Connecticut experience vizsgálatában azon betegek esetében, akik az IVIG mellett aszpirin- és heparinterápiát is kaptak, az intravénás gamma-globulin önálló terápiás hatékonyságát nem tudták megerősíteni. A vizsgálat ajánlása szerint IVIG-terápia azon esetekben alkalmazandó, ahol más kezelés (szteroid, heparin, aszpirin)

nem volt eredményes (10). Az APS-ban szenvedő terhes kezelésében számos terápiás alternatíva felmerül. Egyes esetekben aszpirin (125 mg/die) és prednison (20 mg/die) (5), más esetekben heparin-szalicil kombinációt (18), illetve alacsony molekulasúlyú heparint (LMWH) (40 mg/die) (2) alkalmaztak.

APS-ban szenvedő terhes betegünk esetében, mivel a beteg anamnézisében cerebrovasculáris történet is szerepelt a terhességi komplikációk mellett, a gyógyszeres terápiát kiegészítettük és kombinált immunmoduláns (IVIG, kortikoszteroid), antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló kezelést alkalmaztunk, hogy az ismételt stroke kialakulását megelőzzük és óvjuk a magzatot. A terápia hatékonysága a magzati paraméterek folyamatos ellenőrzésével és az anyai szérumban az autoantitestszintek csökkenésével volt lemérhető.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy azon APS-ban szenvedő terhesek esetén, ahol az anamnézisben cerebrovasculáris esemény szerepel, kombinált immunmoduláns, antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló kezelés alkalmazása szükséges az újabb stroke kivédése és a magzat védelme érdekében.

**IRODALOM:** 1. Cowchock, S.: Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 1996, 5, 467-472. – 2. Dulitzki, M., Pauzner, R., Langevitz, P. és mtsai: Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 830-833. – 3. Gleicher, N.: Autoantibodies and pregnancy loss. *Lancet*, 1996, 343, 747-748. – 4. Greaves, M.: Antiphospholipid syndrome: state of the art with emphasis on laboratory evaluation. *Haemostasis*, 2000, 30, 16-25. – 5. Marco, P., Lucas, J., Alonso, A. és mtsai: Antiphospholipid antibodies in women with habitual abortions. Treatment with prednisone and acetylsalicylic acid during pregnancy. *Sangre (Barc.)*, 1995, 40, 389-392. – 6. Martinez, J. M., Comas, C., Antolin, E. és mtsai: Biochemical and Doppler predictors of poor perinatal outcome in a fetus with four umbilical vessels. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1995, 62, 145-147. – 7. Meng, C., Lockshin, M.: Pregnancy in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1999, 11, 348-351. – 8. Morton, K. E., Gavaghan, T. P., Krilis, S. A. és mtsai: Coronary artery bypass graft failure: an autoimmune phenomenon? *Lancet*, 1986, 2, 1353-1357. – 9. Pajor A., Pozsonyi T., Nékám K. és mtsai: Szisztémás lupus erythematosus és terhesség (prekonceptiális haematológiai rendellenességek hatása a magzati eredményekre). *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 415-418. – 10. Parke, A. L.: Intravenous gammaglobulin in pregnancy, the Connecticut experience. *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, 27, 103-104. – 11. Pozsonyi T., Lakos G., Jakab L. és mtsai: Az antifoszfolipid autoantitestek klinikai jelentősége szisztémás lupus erythematosusban. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2363-2368. – 12. Spinnato, J. A., Clark, A. L., Pierangeli, S. S. és mtsai: Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172, 690-694. – 13. Stone, S., Khamashta, M. A., Poston, L.: Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus*, 2001, 10, 67-74. – 14. Stratta, P., Canavesi, C., Schinco, P. C. és mtsai: Intravenous immunoglobulin contains detectable amounts of antiphospholipid antibodies. *British J. Haematol.*, 1997, 96, 872-882. – 15. Thomas, D. P., Roberts, H. R.: Hypercoagulability in Venous and Arterial Thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126, 638-644. – 16. Triplett, D. A.: Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA). *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, 329-337. – 17. Valensise, H., Vaquero, E., De Carolis, C.: Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG). *Prenat. Diagn.*, 1995, 15, 509-517. – 18. Varga I., Szabó O., Gergely P. és mtsai: Anti-phospholipid syndromas habitusú vetélő nő sikeres terhességének esete. *Orv. Hetil.*, 1994, 135, 413-414. – 19. Vinatier, D., Dujour, P., Cossou, M. és mtsai: Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 96, 37-50.

(Zecher Margit dr., Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. 4004 e-mail: zecher@iiiibel.dote.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

*Második, átdolgozott és bővített kiadás*

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó határfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a

kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismencede vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

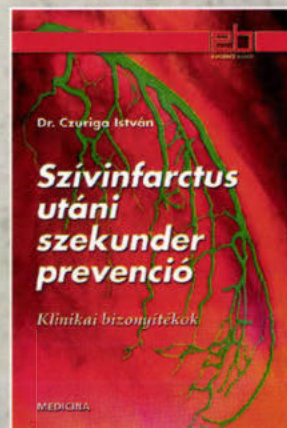
*Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft*

**Czuriga István**

## Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenciók tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a szívinfarctussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfarctusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az akut myocardialis infarctus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

*Formátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 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 gége epithelialis hyperplasiáinak Ljubljanai klasszifikációja

Nagy Pál dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Patológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Magyar Éva dr.)

A gégeére ható patogén tényezők a nyálkahártya hyperplasiáját idézik elő, melyben reaktív, praecancerosus és carcinomás elváltozások alakulhatnak ki, egyes esetekben szukcesszív történéseként. A Ljubljana szerzők által kidolgozott kórszövettani rendszer kategóriái: simplex hyperplasia (a spinosus sejtek megnagyobbodása és felszaporodása), abnormális hyperplasia (a basalis és parabasalis sejtsorok kiszélesedése), atípusos hyperplasia (malignus elfajulás fokozott kockázatát jelző vonások) és in situ carcinoma (malignitás jegyei invázió nélkül). Mivel e klasszifikáció a diagnózis felállításán túl az adott laesio biológiai potenciáljának megítélésére is alkalmas, egyaránt segít a terápia és a betegkövetés megtervezésében, valamint a prognózis értékelésében.

**Kulcsszavak:** gége nyálkahártya, hyperplasia, dysplasia, praecancerosis

**The Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions.** Epithelial hyperplastic laryngeal lesions caused by pathogenic factors injuring the mucosa may contain reactive and / or preneoplastic histological changes. The grading system devised and tested in Ljubljana comprises simple hyperplasia (benign spinous layer augmentation), abnormal hyperplasia (benign basal and parabasal layer augmentation), atypical hyperplasia (risky for malignancy) and carcinoma in situ (actually malignant, but without invasion). In addition to making the diagnosis this classification is appropriate to evaluate the potential of any particular abnormality for progression into carcinoma. So it helps the clinician not only in planning the therapy and follow-up, but to assess the prognosis as well.

**Key words:** laryngeal mucosa, hyperplasia, dysplasia, praecancerous conditions

A gége nyálkahártyára ható etiológiai tényezők hisztopatológiai szempontból általában a mucosa hyperplasiáját idézik elő, melyben genetikai és epigenetikai alterációk során daganatos transzformáció alakulhat ki. A modern kórszövettani diagnosztika feladata e többlépcsős és soktényezős molekuláris és sejtbiológiai folyamat morfológiai stációinak detektálása, egyúttal – lehetőség szerint – az adott elváltozás biológiai potenciáljának értékelése. Ehhez a klinikus mikrolaringoszkópos és mikrosebészeti technikák révén egyre precízebben vett biopsziás mintákkal járul hozzá, ugyanakkor több, prognosztikailag és a terápiaiban is hasznosítható információt kap a patológustól.

Dysplasia terminológián – mely eredetileg fejlődési anomáliákat takar – manapság a szövetek daganatmegelőző elváltozásait értjük. A gége nyálkahártya dysplasiái – a fentiek értelmében – többnyire hyperplasticus hámban alakulnak ki. Besorolásuk – a WHO ajánlásának megfelelően – lényegében a méhnyak hasonló kategóriáira (cervicalis intraepithelialis neoplasia, CIN) alkalmazott elvek szerint történik, azaz a citológiai atípiá, strukturális-differenciálódási zavarok súlyossága, illetve kiterjedése és a mitotikus aktivitás alapján. Így I., II., III. fokozatot, továbbá in situ carcinomát különböztetünk meg (12).

Az ismertetésre kerülő osztályozást – mely gégek és patológusok mintaszerű együttműködésének eredménye – teoretikusan az a felismerés motiválta, hogy az új kutatások tükrében nem vonható feltétlen párhuzam a méhnyak- és a gégerák etiopatogenezise között. Sarkalatos különbség, hogy míg az előbbiben egyértelmű a humán papilloma vírus (HPV) meghatározó szerepe, gége esetében ez nem bizonyított. Laryngealis epithelialis hyperplasiákban a HPV-infekció prevalenciája mindössze 5,5% (10, 11). Evidens, hogy a cervicalis praecancerosusok és praecancerosus carcinomae jól kidolgozott szűrési, surveillance, terápiai elvei a gégeészeti praxisban nem használhatók.

A Ljubljanaiban 1971 óta használt osztályozás érdeme, hogy miközben kielégíti a patomorfológiai beosztások ma elvárt követelményeit (1. táblázat), egybevethető az idevágó eddigi munkákkal (13),

**1. táblázat:** Patomorfológiai osztályozások ma elvárt ismérvei (Jelliffe, 1980)

Érthető legyen a klinikus számára  
Segítsen az optimális terápia tervezésében  
Függjön össze a prognózissal  
Reprodukálható legyen  
Illeszkedjen az alap kutatásba

2. táblázat: A gége epithelialis hyperplasiák WHO és Ljubljanai osztályozásának összehasonlítása

	WHO	Ljubljana
Benignus	Egyszerű hyperplasia	Egyszerű hyperplasia Abnormális hyperplasia
Praecancerosis (alacsony rizikó)	Dysplasia grade I.	Atípusos hyperplasia
Praecancerosis (magas rizikó)	Dysplasia grade II Dysplasia grade III. In situ carcinoma	
		In situ carcinoma

Megjegyzés: A két rendszerezés kategóriái csak egymás nagyon hozzávetőleges megfelelőiként értelmezendők

mindenekelőtt a WHO besorolással (2. táblázat). Reprodukálhatósága intra- és interobserver vizsgálatokkal ellenőrizhető a bizonyítékokon alapuló orvoslás kívánalmainak megfelelően.

A szerzők elveiket, eredményeiket – melyek csaknem 4000 beteg anyagának feldolgozásán, követésén alapulnak – 1995-ben megjelent monográfiájukban tették közzé (7), majd különböző szakmai fórumokon ismertették, folyóiratokban publikálták (2, 3, 5, 6).

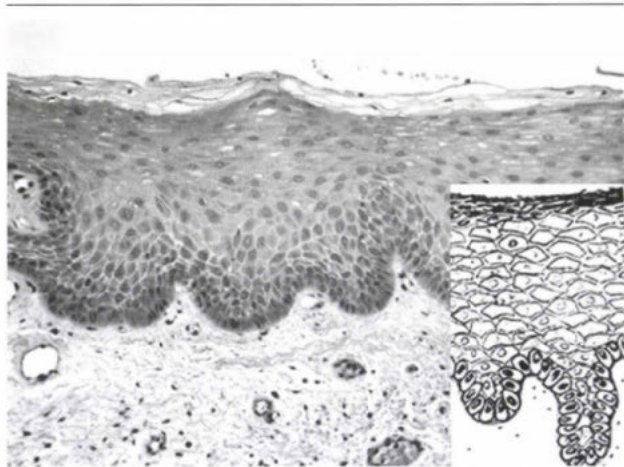
## Osztályozás

### Egyszerű, „simplex” hyperplasia

A normális szerkezetet őrző, de hyperplasticus jellegű szövettani kép. A hám megvastagodása a spinosus sejtek megnagyobbodásából, illetve felszaporodásából adódik (acanthosis). Az 1–3 sejt soros basalis-parabasalis réteg változatlan. Nincs sejtatípia és magasabb mitózisráta. Megfelel a WHO szerinti lap-hám-hyperplasiának (1. ábra).

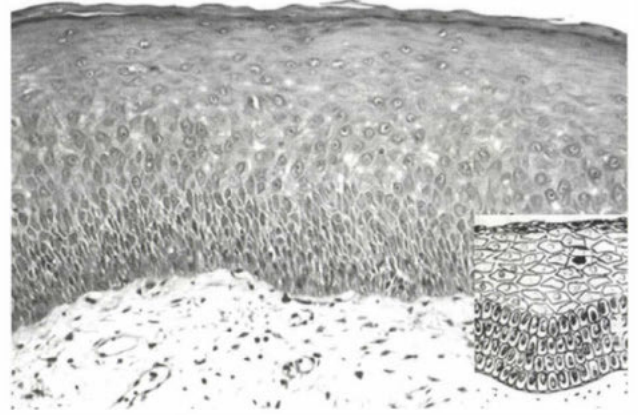
### Abnormális hyperplasia

A basalis és parabasalis sejt sorok kiszélesednek, maximum a hám teljes magasságának felét elfoglalva, de a basalis membránra merőlegesen orientálva. A



1. ábra: Simplex hyperplasia. Kiszélesedett, de ép szerkezetű többrétegű el nem szarusodó laphám (250 ×)

tüskés sejtek rétegzettsége, horizontális elhelyezkedése megmaradt. A mitózisok száma kissé megemelkedhet, de ezek szabályosak és alul helyezkednek el. Dyskeratoticus sejtek megjelenhetnek, lényeges sejtatípia nincsen. (2. ábra).



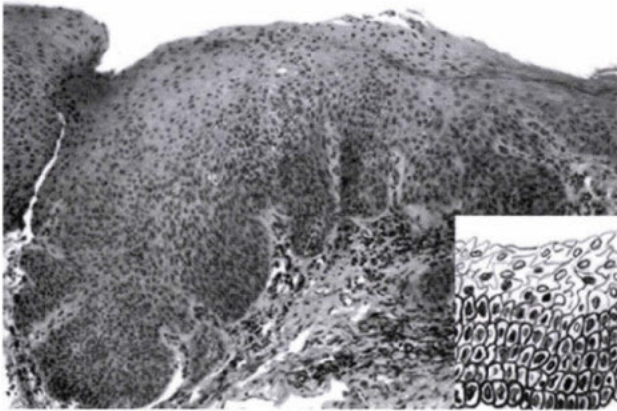
2. ábra: Abnormális hyperplasia. A basalis és parabasalis sejtek felszaporodtak, a citomorfológiai kép szabályos, a hám szerkezete megtartott (250 ×)

### Atípusos hyperplasia („risky” epithelium)

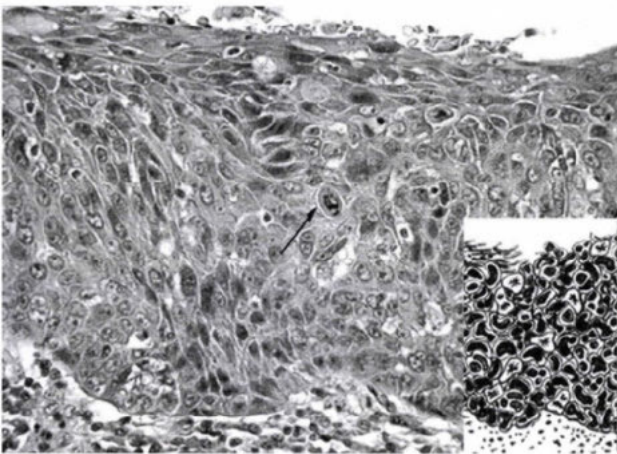
A stratificatio még mindig megtartott, de nagyobb számú és változó fokban atípusos sejt észlelhető. A proliferációs ráta emelkedett, az osztódások a hám alsó  $2/3$ -ára szorítkoznak, rendszerint típusosak. Dyskeratoticus alakok gyakoribbak, apoptoticus sejtek jelen lehetnek. E kategórián belül további két csoport – basalis és spinosus típusú – különböztethető meg (3. ábra).

### Carcinoma in situ

Röviden fogalmazva: a hám carcinoma vonásait mutatja, de invázió nélkül. Ritkán fordul elő izolált formában, inkább pericancerosis elváltozásként találkozunk vele. Súlyos és kiterjedt atípia, sok – nagy nagytűs látótereként gyakran több mint 5 – mitózis, valamint apoptoticus testek is jellemzőek. Az osztódások a hám teljes szélességében megtalálhatók, nem ritkán atípusosak. Itt is leírunk basalis és spinosus sejt alcsoportokat (4. ábra).



3. ábra: Atypikus hiperplázia. A hám rétegződése még kivehető, de kb. felső harmadáig éretlen, atípiáktól sem mentes sejtek nyúlnak fel (120 ×)



4. ábra: Carcinoma in situ. A hám teljes szélességét a basalis membránon át nem törő, polimorf, atípusos sejtek foglalják el. Magasan egy mitózis is látható (nyíl) (500 ×)

## Általános megjegyzések

Az elmondottak alapján a szerzők, szakítva a méhnyaki laesiókra érvényes kritériumok felhasználásával, a gége speciális klinikai és hisztológiai problematikájának igyekeznek megfelelni. Noha számba veszik az összes ma rendelkezésre álló, korszerű metodikát – beleértve az elektronmikroszkópiát, immunhisztokémiát, morfológiát és molekuláris technikákat is –, végső következtetésük az, hogy ezek hasznos kiegészítő információkkal szolgálhatnak, de az adott elváltozás értelmezésében a döntő szerep egyelőre a hagyományos kórszövet-tani vizsgálaté marad. A korrekt értékelés viszont a szakterületen való speciális jártasságot igényel. Leszögeznek, hogy az epithelialis hiperplaziák egyikéhez sem rendelhető specifikus makroszkópos megjelenés, és többféle klinikai állapot, ill. laringoszkópos kép – idült

laryngitis, leukoplakia, erythroplakia, pachydermia – kórszövet-tani szubsztrátumai lehetnek. A nyálkahártya felszíni elszarusodásának, ami egyébként bármelyik esetben előfordulhat, prognosztikai jelentőséget nem tulajdonítanak. A stroma változatos, különböző mértékű degeneratív és/vagy gyulladásos jelenségeket mutat. Számolva az egyes kategóriák reverzibilitásával, kerülnek a praecarcinomás jelzőt. Ellenben az atípusos hiperplaziát potenciálisan malignusnak tartják, mivel anyaguk 11%-a 1,5–13 év követési idő alatt malignus transzformálódott. Ez az arány az első két, „benignus” csoportban mindössze 0,9%.

## Utóélet

Az osztályozás természetesen polémiaát váltott ki (1, 4, 8), melynek hatására szerzői kisebb módosításokat, árnyalásokat végeztek. Formális ajánlása még nem történt meg, de mértékadó nemzetközi körökben, így az Európai Patológus Társaság Fej-Nyak Munkacsoportjában elfogadásra talált. Próbálkoznak szájüregi patológiában való alkalmazásával is (14).

Tekintve, hogy a szóban forgó entitások biológiai viselkedésével szorosabban korrelál, mint az eddig ismert beosztások (9), feltétlenül méltó a hazai érdekelt szakmák figyelmére; bevezetésének megfontolása érdekében pedig patológiai-klinikopatológiai prospektív és retrospektív tanulmányokra.

**IRODALOM:** 1. Friedman, I., Shah, K. A., Salto-Tellez, M.: Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions (Comment and authors' reply). *Histopathology*, 1999, 35, 579-580. – 2. Gale, N., Kambic, V., Michaels, L. és mtsai: The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv. Anat. Pathol.*, 2000, 7, 240-251. – 3. Gale, N., Zidar, N., Fischinger, J. és mtsai: Clinical applicability of the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. *Clin. Otolaryngol.*, 2000, 25, 227-232. – 4. Helliwell, T. R.: 'Risky' epithelium in the larynx – a practical diagnosis? *Histopathology*, 1999, 34, 262-265. – 5. Hellquist, H., Cardesa, A., Gale, N. és mtsai: Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology*, 1999, 34, 226-233. – 6. Kambic, V.: Epithelial hyperplastic lesions – a challenging topic in laryngology. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 1997, 527, 7-11. – 7. Kambic, V., Gale, N.: Epithelial Hyperplastic Lesions of the larynx. Elsevier, Amsterdam, 1995. – 8. Michaels, L.: Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions (Comment). *Histopathology*, 1999, 35, 181. – 9. Michaels, L.: The Kambic-Gale method of assessment of epithelial hyperplastic lesions of the larynx in comparison with the dysplasia grade method. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 1997, 527, 17-20. – 10. Poljak, M., Gale, N., Kambic, V.: Human papillomaviruses: a study of their prevalence in the epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 1997, 527, 66-69. – 11. Poljak, M., Gale, N., Semc, K. és mtsai: Human papillomaviruses in the etiology of the head and neck tumors. Epithelial tumours of the head and neck XXXIst Memorial Meeting for Professor J. Plecnik. *Proceeding*, 111-116. – 12. Shanmugaratnam, K.: *Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear*. Springer, Berlin, 1991. – 13. Vodovnik, A., Gale, N., Kambic, V. és mtsai: Correlation of histomorphological criteria used in different classifications of epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 1997, 527, 116-119. – 14. Zbreve, D.: The Ljubljana classification – its application to grading oral epithelial hyperplasia. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2003, 31, 75-79.

(Nagy Pál dr., Budapest, Szabolcs u. 35. 1135  
e-mail: nagyp@hiete.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



**Kassai Tibor**

## **Helmintológia**

**Az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmai**

A könyv felüli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

*Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft*

**Kathryn M. Lewis**

## **Az EKG alkalmazásának zsebkönyve**

**Szerkesztette: Kathleen Handel  
Fordította: Jancsó Ágnes**

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmia felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza azokat az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmia és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.



*Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 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 angiotenzin II-receptor-gátlók klinikai alkalmazásának új lehetőségei

Matos Lajos dr.

Fővárosi Szent János Kórház, Kardiológiai Járóbeteg-rendelés  
(osztályvezető főorvos: Jánosi András dr.)

Az angiotenzinreceptor-gátlók alkalmazásának lehetőségei a kardiológiai és a diabetológiai gyakorlatban már körvonalazódtak. Klinikai használatuk további bővülésében pleiotrop hatásaik játszhatnak szerepet: javítják az endothel funkciót és az antiatherogen effektus nem vérnyomáscsökkentő tulajdonságukkal függ össze. Fontos szempont lehet az is, hogy néhány más, vérnyomáscsökkentő szerrel szemben nem rontják, hanem javítják a hipertóniás férfiak szexuális aktivitását. Mivel az angiotenzin II. szintézisének az angiotenzinkonvertáló enzimtől független útja is van, vannak betegek, akikben az angiotenzin II. hatását a megfelelő terápiás eredményhez erélyesebben kell gátolni. Az angiotenzinreceptor-gátló készítmények megjelenése megteremtette a lehetőséget arra, hogy ezt a blokádot a szövetekben is létrehozzuk, illetve fölvetette annak esélyét, hogy az angiotenzinkonvertáló enzimgátlók és az angiotenzinreceptor-gátlók egyidejű alkalmazásával tökéletesebb klinikai hatást érhetünk el. Korábbi adatok arra utaltak, hogy dekompenzációban a két gyógyszercsoport kombinálása a renin-angiotenzin rendszer teljesebb gátlásához vezet, és ez a vizsgált betegekben kedvező hatású volt (RESOLVD vizsgálat), újabb eredmények pedig igazolták, hogy a kombináció hatására a szív- és érrendszeri halálozás és a dekompenzáció miatti kórházi felvétel gyakorisága jelentősen csökkent (CHARM-Added tanulmány). Az angiotenzinkonvertáló enzimgátló és/vagy angiotenzinreceptor-gátló monoterápia, illetve ezek kombinációjának hatékonysága, tolerálhatósága kérdésére további adatokat várhatunk a folyamatban lévő „Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial” (ONTARGET) program befejezésekor.

**Kulcsszavak:** renin-angiotenzin rendszer, angiotenzinkonvertáló enzimgátlók, angiotenzinreceptor-gátlók, pleiotrop hatások, kombinált kezelés

**New possibilities of use of angiotensin-receptor blockers in clinical practice.** The use of angiotensin-receptor blockers has already been outlined in cardiology and diabetology. In extending clinical indications of this drug class their pleiotropic actions might play a role: they are improving endothelial function, and their antiatherogenic effect is not related to antihypertensive action. It may also be important that while some antihypertensive agents are impairing sexual function, angiotensin-receptor blocking agents seem to improve sexual activity in hypertensive men. As there is alternative route for angiotensin II synthesis, there are patients in whom blockade of angiotensin II actions do need more aggressive treatment for proper therapeutic results. The discovery of angiotensin-receptor blocking agents made possible to produce this blockade in the tissues as well, and suggested combined administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for better clinical results. In patients with congestive heart failure data from an earlier pilot study (RESOLVD) suggested that combined use of these two drug classes would lead for a more complete blockade of the renin-angiotensin system with better clinical results, especially in those patients in the higher dose ranges. Recent results showed that using this drug combination cardiovascular mortality and hospitalization because of worsening heart failure could significantly be decreased (CHARM-Added study). More important data are expected from the ongoing ONTARGET program (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

**Key words:** renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, pleiotropic actions, combined treatment

A finn *Tigerstedt* 1898-ban közölte azokat a megfigyeléseket, hogy nyúlvesekéreg kivonata kezdeti vérnyomáscsökkenés után erélyes és tartós tenzióemelkedést okoz. A kivonatban lévő presszor anyagot – ahogy írta – „az egyszerűség kedvéért reninnek kívánjuk nevezni” (17). E kísérletek megismétlése álta-

lában nem sikerült, mert a szövetkivonatban lévő vérnyomáscsökkentők hatása elfedte a renin által okozott tenzióemelkedést – a korabeli tudományos közösség ezeket az eredményeket nem is hitte el.

A renint tisztított formában *Erwin Haas* állította elő 1953-ban (6), aztán több munkacsoport tevékenységével tisztázódott, hogy a renin a vérplazmában lévő faktorra hatva alakul át rövid ideig létező, hőstabil, dializálható presszor anyaggá, amit egyik tábor „angiotonin”, a másik „hipertenzin” névvel illetett. Néhány év múlva józan kompromisszum eredményeként az „angiotenzin” nevet kapta.

A tudományos versenyfutás folytatódott az angiotenzin, majd az angiotenzin I., illetve II. átalakulást létrehozó enzim szerkezetének megállapítására, vé-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; A II = angiotenzin II.; CR = kontrollált gyógyszerkibocsátás; CRP = C-reaktív protein; HCTZ = hidroklorotiazid; MCP-1 = monocita kemotaktikus protein-1; NYHA = New York Heart Association; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1

gúl 1977-ben közölték az angiotenzin-konvertáló enzimet specifikusan gátló molekula szerkezetét, s ezzel egy új vérnyomáscsökkentő gyógyszer csoport – az ACE-inhibitorok – első tagját (14). Egy évtizeddel később *Campbell* írta le a renin-angiotenzin rendszer vérben keringő és szöveti része közötti kapcsolatot (3), aztán az ACE-gátlók után megjelentek az angiotenzin II.-receptort blokkoló (ARB) szerek is.

Előző két dolgozatunkban áttekintettük az ARB gyógyszer csoport szív- és érrendszeri hatásának elméleti hátterét és klinikai-farmakológiai tulajdonságait (20), illetve gyakorlati alkalmazásuk kardiológiai és diabetológiai szempontjait (21). Ez a tanulmány az ARB-k klinikai hatásának néhány további kérdésével, az ACE-gátló és az ARB kombinációjával végzett kezelési folyamatban lévő vizsgálatának (ON-TARGET program) jelentőségével foglalkozik.

## Az angiotenzinreceptor-gátlók pleiotrop hatásai

A legújabb adatok egyértelműen azt jelzik, hogy az érlemezés alapvető mechanizmusa gyulladós folyamat, mely kiváltóként a szívizom-ischaemia és az infarktus kifejlődésében játszik szerepet (10), a legkorszerűbb technikai eszközökkel megerősítve és újra fölfedezve azokat a patológiai jelenségeket, melyeket *Virchow* (19) 1856-ban leírt. A szív- és érbetegekben különböző gyulladós jelzők és közvetítők plazma- és szöveti koncentrációja megemelkedik (1), ilyen például a C-reaktív protein (CRP), ilyenek az adhéziós molekulák vagy a kemokinek, mint a monocyta kemotaktikus protein-1 (MCP-1), valamint antifibrinolitikus anyagok, mint a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1). Ezen tényezők termelődése nagymértékben az angiotenzin II. szintjétől függ, például a PAI-1 keletkezését az AII kifejezetten fokozza (18), pedig ez nemcsak a trombózis-hajlamot növeli, hanem valószínűleg a plakkruptura kockázatát is.

Az előbbieken alapján az várható, hogy cardiovascularis betegekben – például hipertóniásokban – az angiotenzin A-1-receptor gátlása csökkenti a gyulladós jelzők szintjét, mérséklődik az oxidatív stressz és a következményes endothel működési zavar. A közelmúltban *Koh és mtsai* (8) arról számoltak be, hogy hipertóniás betegekben candesartan adására az endothelfunkció javult, csökkent az oxidatív stressz-mértékét jelző malonaldehid szint a plazmában, valamint a PAI-1 szintje is, bár a CRP-, vagy a fibrinogénszint nem változott. Figyelemreméltó, hogy az endothelműködés kedvező irányú változása sem a systolés, sem a diastolés nyomás csökkenésével nem függött össze, azt jelezve, hogy az ARB ezen antiatherogen tulajdonsága nem az antihypertensív hatásból ered, hanem attól élesen elkülönülő, önálló – pleiotrop – effektus.

Az eredményes antihypertenzív kezelés, a terápiahűség gyakran azon bukik meg, hogy a férfi betegek félnek a vérnyomáscsökkentők erectilis műkö-

dési zavart okozó mellékhatásától. Tény, hogy bizonyos gyógyszer csoportok – például a diuretikumok – alkalmazása esetén erectilis diszfunkció a placebo-hoz képest gyakrabban alakul ki. Nemrég közölték annak a tanulmánynak az eredményeit, melyben megvizsgálták, hogy valsartan, vagy annak kombinált adása hidroklorothiaziddal (HCTZ) befolyásolja-e hipertóniás férfiak szexuális aktivitását (4).

A vizsgálatban 2024 hipertóniás beteg (átlagos életkor  $54 \pm 8$  év, vérnyomás  $> 140/ > 95$  Hgmm) vett részt. A vérnyomást a terápia megkezdése előtt, majd a kezelés 8. és 16. hetének végén regisztrálták, a szexuális aktivitást minden vizit alkalmával, kérdőív segítségével mérték fel. A kontrollcsoport konvencionális kezelést kapott, az ARB csoport valsartan, az ARB – HCTZ csoport valsartan + HCTZ terápiban részesült. A vérnyomás gyakorlatilag azonos mértékben csökkent mindhárom csoportban, a systolés érték 18,6 Hgmm-rel, a diastolés 11,6 Hgmm-rel lett alacsonyabb.

A vizsgált hipertóniások között szexuális inaktivitás a gyógyszerzedés előtt 21%-ban fordult elő, a kezelés végén csak 7%-ban ( $p < 0,05$ ). A kontrollcsoportban a szexuális tevékenység nem szignifikáns mértékben, de csökkent, ezzel szemben mind a valsartan-, mind a valsartan + HCTZ csoportban igen jelentősen növekedett (mindkét esetben  $p < 0,0001$ ).

Ez a kérdés nem csupán azért fontos, mert az utóbbi években bekerült a köztudatba, hanem azért, mert valóban sokkal több beteget érint, mint ahányan beszélnek róla és az antihypertensív szer megválasztása – különösen a terápia kezdetén – nagyrészt eldönti a gyógyszerzedés pontosságát, a terápiahűséget (11). Ebben a vizsgálatban a megfigyelési idő aránylag rövid volt, és a kezelési csoportok létszáma erősen különbözött, ezért az eredmények további megerősítést igényelnek, de az eddigi adatok is jelzik, hogy ilyen szempontból fokozottan veszélyeztetett hipertóniások számára az ARB szerek indokoltan lehetnek az elsőként választható készítmények között. Az előbbi két tanulmány két, különböző ARB készítménnyel történt, azonban a gyógyszer csoport különböző tagjainak klinikai hatása eddig olyan mértékben bizonyult hasonlóknak, hogy a legfőbb terápiás indikációkat illetően csoporthatásról beszélhetünk.

## Szív- és érbetegek kezelése ACE-gátló + ARB kombinációval

Több tucat randomizált, kettős vak, megfelelően kontrollált, prospektív tanulmány bizonyította, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlása csökkenti a cardiovascularis betegek morbiditását és mortalitását. A nagy kockázatú betegek csoportjában a szív- és érrendszeri események előfordulása azonban még így is magas, és mivel tudjuk, hogy az angiotenzin II. szintézisnek az ACE-től független útja is van, fölvetődött, hogy vannak betegek, akikben az angiotenzin II. hatást a megfelelő terápiás eredményhez ér-

lyesebben kellene gátolni. Az ARB készítmények megjelenése megteremtette a lehetőséget arra, hogy ezt a gátlást a szövetekben is létrehozzuk, illetve felvetette annak esélyét, hogy az ACE-gátlók és az ARB szerek egyidejű alkalmazásával tökéletesebb klinikai hatást érhetünk el.

A RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) próbavizsgálat volt annak tanulmányozására, hogy pangásos keringési elégtelenségben az ACE-gátló (enalapril), illetve ARB (candesartan) monoterápia, illetve a két szer kombinációja milyen hatékony, illetve különböző dózisokban mennyire tolerálható (22). A randomizált vizsgálat két lépcsőben folyt: az első lépcsőben a NYHA I–II. stádiumú dekompenzált betegek vagy candesartan cilexetil szedtek napi 4, 8, vagy 16 mg adagban, vagy candesartant napi 4, illetve 8 mg-ot és  $2 \times 10$  mg enalapril, illetve a harmadik csoport tagjai  $2 \times 10$  mg enalapril. Ez a terápiás időszak átlagosan 4,5 hónapig tartott. A második terápiás lépcsőben az előző kezelést napi 200 mg metoprolol CR vagy placebo adásával egészítették ki (megfigyelési idő 6 hónap).

Az első terápiás lépcsőbe összesen 766 beteg került, a másodikba 426. A RESOLVD-ot valóban csak próbavizsgálatnak tervezték, ezért nem kemény végpontokat regisztráltak, hanem neurohormonális laboratóriumi értékeket, echokardiográfiás adatokat, vérnyomást. A plazmaaldoszteron-szint a kiinduláshoz képest jobban csökkent a candesartan-enalapril kombinációval kezelt csoportban, ezt észlelték; mind monoterápia esetén, mind a 17. héten, mind a vizsgálat végén ( $p < 0,05$ ). A kombinációval kezelt bal kamrájának végdiastolés és végsystolés térfogata a vizsgálat végén szignifikánsan kisebb volt, mint a csak enalapril szedő betegeké (végdiastolés volumen:  $p < 0,05$ , végsystolés volumen:  $p < 0,01$ ). Az ejekciós frakció a vizsgálat befejezésekor ugyan nem különbözött statisztikailag értékelhető módon a három csoportban, de az ACE-gátló + ARB kombinációt szedők eredménye jobb volt, főleg azokban a betegekben, akik a magasabb dózist kapták. Erélyesebben csökkentette viszont mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást a kombinált kezelés a monoterápiához képest ( $p < 0,05$ ).

Előző dolgozatunkban (21) már vázoltuk a CHARM tanulmány célkitűzéseit, melynek eredményei időközben napvilágot láttak. A CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program három összetartozó, mégis külön-külön tanulmányt foglalt magába (16). A CHARM-Added vizsgálatban (12) dekompenzált szívbeteg (ejekciós frakció  $< 40\%$ ) vettek részt, akik valamennyien kaptak ACE-gátlót, és ehhez adtak hozzá vagy candesartant (napi 4, vagy 8 mg-mal kezdve és fokozatosan titrálva a napi 32 mg-os céldózisig), vagy placebót. A CHARM-Alternative vizsgálat (5) betegei intolerancia (köhögés, angiooedema, anafilaxia, tüneteket okozó vérnyomásesés) miatt nem szedhettek ACE-gátlót, ezért kapták a CHARM-Added vizsgálatához hasonló módon és adagban a candesartant vagy a placebót. A CHARM-Preserved (23) vizsgálatba olyan dekom-

penzált betegeket vontak be, akiknek ejekciós frakciója  $40\%$  fölött volt (középtértékben  $54\%$ ) – ezek az előbbi, párhuzamos tanulmányok betegeihez hasonlóan szedtek candesartant vagy placebót.

A CHARM-Added vizsgálatban az ACE-gátló-kezelés kiegészítése candesartannal az elsődleges, kombinált végpont (szív- és érrendszeri halálozás és a keringési elégtelenség miatti kórházi felvétel) előfordulásának szignifikáns csökkenését eredményezte (12).

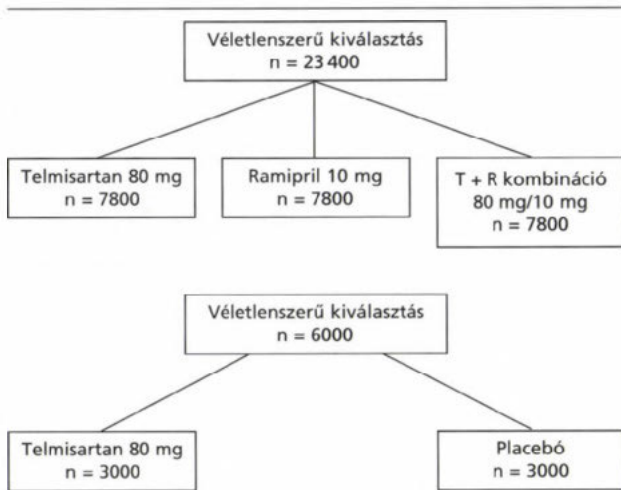
A CHARM-Alternative vizsgálat azt bizonyította, hogy az „Added” vizsgálat alanyaihoz hasonlóan csökkent bal kamra funkciójú, dekompenzált betegcsoportban (ejekciós frakció  $< 40\%$ ), melynek tagjai intolerancia miatt nem szedtek ACE-gátlót, candesartan adására az elsődleges végpont igen szignifikánsan ( $p = 0,0004$ ) csökkent (5).

A CHARM-Preserved vizsgálat megtartott bal kamra funkciójú (ejekciós frakció átlag  $54\%$ ) dekompenzált betegeken történt, akiknek  $19\%$ -a szedett ACE-gátlót,  $56\%$ -a béta-receptor-blokkolót és  $75\%$ -a diuretikumot, és ehhez kapták a napi 32 mg candesartant vagy a placebót. Ebben a csoportban az ARB kezelés a placebohoz képest az elsődleges végpont gyakoriságát nem szignifikáns mértékben mérsékelte (23).

Ezt a fejezetet összefoglalva elmondható: a RESOLVD (22) eredményei arra utaltak, hogy keringési elégtelenségben az ACE-gátló kombinálása ARB készítménnyel a renin-angiotenzin rendszer teljesebb gátlásához vezet, ami kedvező hatású volt a vizsgált betegcsoportban, a CHARM-Added tanulmány (12) pedig igazolta, hogy a kombináció hatására az elsődleges végpont – a cardiovascularis halálozás és a dekompenzáció miatti kórházi felvétel – kockázata jelentősen csökkent. Az ACE-gátló és/vagy ARB monoterápia, illetve kombináció hatékonysága, tolerálhatósága kérdésére további adatokat várhatunk a folyamatban lévő „Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial” (ONTARGET) befejezésekor.

## Az ONTARGET program

A program két multicentrikus, nemzetközi, kettős vak, véletlenszerű kiválasztáson alapuló tanulmányból áll (15): az egyik az ONTARGET, a másik, párhuzamos vizsgálat a TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant Patients with Cardiovascular Disease). Az ONTARGET összehasonlítja a szív- és érrendszeri események előfordulását nagy kockázatú betegekben, akiknek egy része napi 10 mg ramipril, másik csoportja 80 mg telmisartant, a harmadik csoport pedig kombinációban 10 mg ramipril és 80 mg telmisartant szed. A TRANSCEND tanulmányban a cardiovascularis események gyakoriságát olyan betegekben vizsgálják, akik ACE-gátlót intolerancia miatt nem szedhetnek: itt egy telmisartan (napi 80 mg), illetve placebo-csoportot hasonlítanak össze. A program vázlata és a tervezett beteglétszám az 1. ábrán látható.



**1. ábra:** Az ONTARGET program felépítése

Az ONTARGET vizsgálatba bevont betegek 3 vizsgálati csoportba kerülnek (telmisartan vagy ramipril monoterápia, illetve telmisartan + ramipril kombináció). A TRANSCEND vizsgálatba bevont betegek vagy telmisartant kapnak, vagy placebót

Az ACE-gátló ramipril a HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) vizsgálatban bizonyult igen hatásosnak, bizonyítva, hogy az erélyes ACE-gátlás napi 10 mg ramipril adásával nagy kockázatú betegcsoportban szignifikánsan csökkenti az infarktust, a szélütést és a szív- és érrendszeri halálozás kockázatát (7). A placebohoz képest a vérnyomás csökkenése szerény volt (3/1 Hgmm), ezért az eredményekben az antihypertensív hatás szerepe aligha valószínű, miközben az infarktust kockázata 20%-kal, a szélütésé 32%-kal, a cardiovascularis halálozás rizikója 26%-kal lett kisebb ( $p < 0,001$ ). A vizsgálatot a rendkívül kedvező eredmény miatt etikai okokból korábban befejezték.

Az ONTARGET másik vizsgálati készítménye az ARB telmisartan, melynek farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságait előző dolgozatunkban részleteztük (20). Szelektivitása és hosszú felezési ideje teszi kiemelkedően alkalmassá mind a monoterápiára, mind a kombinált kezelésre. Nemrég 24 órás vérnyomás-monitorozással hasonlították össze 80 mg telmisartan és fix kombinációban 50 mg losartan + 12,5 mg HCTZ hatását: a két kezelési mód vérnyomáscsökkentő hatékonyságában az előre megszabott feltételek szerint jelentős különbség nem volt (13).

Az ONTARGET programba olyan 55 évesnél idősebb betegeket sorolnak be, akiknek anamnézisében koszorúér-betegség, perifériás érbetegség, lezajlott szélütés vagy tranzitorikus ischaemiás attack, illetve szövődményes cukorbetegség szerepel, és az ARB kezelésnek nincs ellenjavallata. Azokat, akik ACE-gátlóra intoleránsak, az ONTARGET vizsgálatba nem lehet bevonni, ugyanez viszont a TRANSCEND vizsgálatba sorolásnak feltétele. Tekintve, hogy ez a két vizsgálat nem antihypertensív hatékonyságra vonatkozó tanulmány, nem kontrollált hypertonia ( $> 160/ > 100$  Hgmm) kizáró ok. Újabb adatok szerint a losartan (2) és irbesartan (9) lassítja a diabeteses veseká-

rosodás előrehaladását, és mivel a TRANSCEND placeboval kontrollált, ezért etikai megfontolásokból olyan cukorbetegeket, akiknek microalbuminúriája vagy proteinúriája is van, nem lehet ebbe a vizsgálatba bevonni.

Mind az ONTARGET, mind a TRANSCEND tanulmány elsődleges végpontja az infarktust okozta halálozás, a heveny infarktust vagy a szélütést, illetve a keringési elégtelenség miatti kórházi felvétel. Másodlagos végpontok: újonnan megjelenő keringési elégtelenség, revascularisatiós beavatkozás, újonnan észlelt 2-es típusú cukorbetegség, nephropathia, kognitív károsodás vagy dementia, illetve újonnan megfigyelt pitvarfibrilláció.

Az ONTARGET programban hét alvizsgálatot is terveznek, melyekben a következőket elemzik: a) a 24 órás vérnyomásmérés eredményei szerint a végpontok alakulását telmisartan- és ramiprilkezelés mellett, b) a telmisartan hatását az artériafal merevségére, c) a bal kamrai izomtömeg változását telmisartan, illetve ramipril hatására, d) telmisartan, illetve ramipril befolyását az erectilis funkcióra, e) vérből kimutatható, további kockázati tényezőket, pl. genetikai faktorokat 10 000–15 000 beteg vérmintái alapján, f) a telmisartan hatását a cukoranyagcsere-re a TRANSCEND tanulmányba bevont, nem diabeteses betegek vizsgálatát alapján, g) a telmisartan-, illetve ramiprilterápia egészségügyi-gazdasági eredményeit (pl. a kezelés közvetlen és közvetett költségei).

Az ONTARGET programba a betegbevonást 2001 novemberében kezdték, és a tervek szerint 2003 végéig folytatják. A vizsgálat tervezett vége 2007. A programban 40 ország kutatói vesznek részt. Nagy kockázatú szív- és érbeteg ACE-gátló és ARB monoterápiája, illetve a két gyógyszerkombinációjával végzett kezelés várhatóan új felismerésekhez vezet a másodlagos megelőzés javítására, a renin-angiotenzin rendszer optimális gátlásának kidolgozására és a cardiovascularis morbiditás, illetve mortalitás további csökkentésére.

**IRODALOM:** 1. Blake, G. J., Ridker, P. M.: Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circul. Res.*, 2001, 89, 763-771. – 2. Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D. és mtsai: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869. – 3. Campbell, D. J.: Circulating and tissue angiotensin systems. *J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 1-6. – 4. Della Chiesa, A., Pffiffer, D., Meier, B. és mtsai: Sexual activity in hypertensive men. *J. Hum. Hypertens.*, 2003, 17, 515-521. – 5. Granger, C. B., McMurray, J. J. V., Yusuf, S. és mtsai: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362, 772-776. – 6. Haas, E., Lamfrom, H., Goldblatt, H.: Isolation and purification of hog renin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, 42, 368-386. – 7. The HOPE Study investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 145-153. – 8. Koh, K. K., Ahn, J. Y., Han, S. H. és mtsai: Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Card.*, 2003, 42, 905-910. – 9. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R. és mtsai: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor agonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 851-860. – 10. Libby, P.: Inflammation: a common pathway in cardiovascular di-



seases. *Dialogues in Cardiovasc. Med.*, 2003, 8, 59-73. – 11. *Matos L.*: A compliance (TerápiaHú Életvitel = THÉ) szerepe a mindennapi terápiaiban. *Háziorv. Továbbképző Szle.*, 2003, 8, 39-42. – 12. *McMurray, J. J. V., Ostergren, J., Swaberg, K. és mtsai*: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362, 767-771. – 13. *Neutel, J. M., Kolloch, R. E., Plouin, P. F. és mtsai*: Telmisartan vs losartan plus hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension – a randomised ABPM study. *J. Hum. Hypertens.*, 2003, 17, 569-575. – 14. *Ondetti, M. A., Rubin, B., Cushman, D. W.*: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active anti-hypertensive agents. *Science*, 1977, 196, 441-444. – 15. *Sleight, P.*: PROGRESS beyond HOPE and LIFE: The ONTARGET Trial programme. *Eur. Heart. J.*, 2003, 5 (Suppl. F), F40-F47. – 16. *Swedberg, K., Pfeffer, M., Granger, C.*: Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J. Card. Fail.* 1999, 5, 276-282. – 17. *Tigerstedt, R., Bergman, P. G.*: Niere und Kreislauf. *Scand. Arch. Physiol.*, 1897-1898, 7-8, 223-271. – 18. *Vaughan, D. E., Lazos, S. A., Tong, K.*: Angiotensin II regulates the expres-

sion of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 995-1001. – 19. *Virchow, R.*: Phlogose und Thrombose in Gefäß-system. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Medinger u. Sohn, Frankfurt, 1856. – 20. *Winkler G., Jermendy Gy., Matos L.*: Az angiotenzin II-receptor-gátlás elméleti háttere és klinikofarmakológiai sajátosságai. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 1763-1768. – 21. *Winkler G., Jermendy Gy., Matos L.*: Az angiotenzin II-receptor-gátlás klinikai alkalmazásának kardiológiai és diabetológiai aspektusai. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 1861-1867. – 22. *Yusuf, S., Maggioni, A. P., Held, P. és mtsai*: Effects of candesartan, enalapril and their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (ResolvD). *Circulation*, 1997, 96 (Suppl. I), I-452. – 23. *Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K. és mtsai*: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*, 2003, 362, 777-781.

(Matos Lajos dr., Budapest, Andrásy út 49. 1061)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## könyveiből



### A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,

Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervek készítés 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 életkor növekedésével egyre időszerűbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti 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.

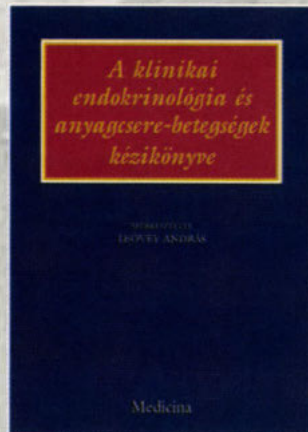
Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

### A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leővey 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 ismerveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és idősor, 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 x 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft

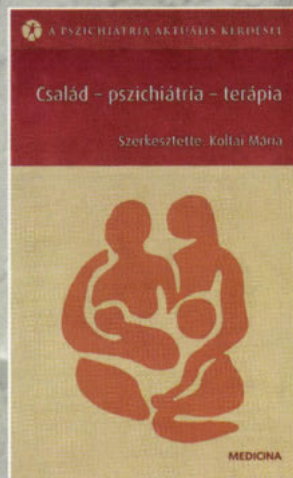


# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

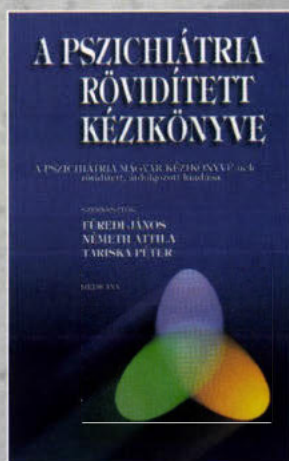
## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszer szemlélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, így módon a körlefelvétel alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvevő társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiás megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia családszintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a reálitól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünethordozói a viselkedészavart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyermekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiás szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiás hatását alkalmazzá. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tárgítja.



Formátum: 133 x 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiájának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és a gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 x 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



TÁRS A GYÓGYÍTÁSBAN

Pfizer Kft.  
1123 Budapest,  
Alkotás u. 53.  
MOM Park „F” épület



*Melyik az  
a Pfizer  
termék,  
amely már  
**10** éve  
a hipertóniás  
betegek  
rendelkezésére  
áll?*

V Á L A S Z K Á R T Y A

A

*.....*  
*az a Pfizer termék, amely már 10 éve  
a hipertóniás betegek rendelkezésére áll!*

Kérjük, hogy a VÁLASZKÁRTYÁT helyezze borítékba  
és postai úton juttassa el címünkre!

**MINDEN HELYES VÁLASZT AJÁNDÉKKAL JUTALMAZUNK!**

- 1 **Hatékony**sága biztosítja a kívánt céltértek elérését.<sup>(1)</sup>
- 2 **Biztonsága és jó tolerálhatósága** megfelelő életminőséget biztosít.<sup>(2)</sup>
- 3 **24 órás hatástartama** - napi egyszeri adhatósága elősegíti a jó beteg-compliance-t.<sup>(3)</sup>
- 4 **Antianginás hatása** növeli a beteg túlélési esélyét.<sup>(4)</sup>
- 5 Az **atherosclerosis** progresszióját megállítja.<sup>(5)</sup>
- 6 **Monoterápiában** is hatékony vérnyomás-csökkentő.<sup>(6)</sup>
- 7 **Jól kombinálható** más antihypertensív szerekkel ill. atorvastatinnal.<sup>(6)</sup>
- 8 **Speciális előnyökkel** rendelkezik a betegek széles körében: adható fiatal, idős, diabeteszes, dislipidémiás, vesebeteg, perifériás érbeteg, szívelégtelenségben szenvedő betegnek.<sup>(6)</sup>
- 9 **Csökkenti a cardiovascularis morbiditási/mortalitási kockázatot** hypertoniás betegeknél, ezt az ALLHAT eredményei is alátámasztják.<sup>(6)</sup>
- 10 **Bizonyított** több, mint 88 országban, 28 milliárd kezelési nap tapasztalattal.<sup>(7)</sup>



**10 év  
10 év**

(1) Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M, for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 713-722.

(2) Hernandez HR, Armas-Hernandez MJ, Chourio JA, Armas-Padilla MC, Lopez L, Alvarez M, Pacheco B. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. *Blood Press Monit* 2001; 6: 47-57

(3) Hernández-Hernández R, Armas de Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Carvajal AR, Guerrero-Pajuelo J. The effects of missing a dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit.* 1996; 1: 121-126

(4) Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, et al. Circadian Anti-Ischaemia Program in Europe (CAPE II) trial: medical management of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 2000; 21 (suppl): 363.

(5) Pitt et al. *Circulation.* 2000; 102: 1503-10.

(6) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981-2997.

(7) DOF

V Á L A S Z K Á R T Y A

Az Ön neve:

Címe, ahová az ajándékot küldhetjük:

A válaszkártya kizárólag zárt borítékban küldhető vissza a következő címre:

**Pfizer Kft.**

1123 Bp. Alkotás u. 53.  
MOM-Park Centrum, „F” épület

**Hamarosan újabb meglepetéssel jelentkezünk!  
Köszönjük az együttműködést!**

Adatait bizalmasan kezeljük.

## Súlyos fokú nephrosis szindróma kialakulása anabolikus szteroidot és kreatint tartósan szedő fiatal férfiban

Révai Tamás dr.<sup>1,2</sup>, Sápi Zoltán dr.<sup>3</sup>, Benedek Szabolcs dr.<sup>4</sup>, Kovács András dr.<sup>5</sup>, Kaszás Ilona dr.<sup>6</sup>, Virányi Marianna dr.<sup>7</sup> és Winkler Gábor dr.<sup>1</sup>

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat, Nefrológia (osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)<sup>1,2</sup>  
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bodó Miklós dr.)<sup>3</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belklinika, Hematológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Fekete Béla dr.)<sup>4</sup>

Szent János Kórház Urológiai-Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Kovács András dr.)<sup>5</sup>

Szent Margit Kórház, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kaszás Ilona dr.)<sup>6</sup>

Országos Gyógyszerészeti Intézet (igazgató: Borvendég János dr.)<sup>7</sup>

A testépítők körében igen elterjedt az anabolikus szteroidok szedése, valamint a nagy mennyiségű fehérjével és kreatinnal kiegészített diéta alkalmazása. Kevésbé ismert, hogy a több károsító hatással rendelkező és ezért kerülendő kombináció vesekárosodást is okoz. A szerzők egy 22 éves férfi esetét ismertetik, aki tartósan nagy mennyiségű methandiont, valamint napi 200 g kreatint szedett, és nephrosis szindróma típusos klinikai képével utalták a rendelésre. A kivizsgálása során végzett percutan vesebiopszia szövettani képe a diffúz membranoproliferatív glomerulonephritis I. típusát mutatta. A szerzők munkájukban felhívják a figyelmet a tartósan szedett kreatin vesekárosító hatására is.

**Kulcsszavak:** nephrosis szindróma, kreatin, membranoproliferatív glomerulonephritis

**Nephrotic syndrome with heavy proteinuria in a young man taking anabolic steroid and creatin continuously.** Anabolic steroids and creatine supplementation is one of the current abuse used by body builders. It is less known that this combination beside of many deleterious effects may also cause renal damage. Authors report a case of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type I in a 22-year-old man who had been taking continuously methandion in a large quantity and 200 grams of creatine daily, and was sent to the outpatient nephrologic unit with typical clinical signs of nephrosis syndrome. They also call attention to the role of the continuously consumed creatine in the renal failure.

**Key words:** nephrotic syndrome, creatine, membranoproliferative glomerulonephritis

A testépítők az anabolikus szteroidokat az izomtömeg maximális megnövelésére használják (14). A szerek tartós szedésével kapcsolatosan számos mellékhatás ismert, többek között az oedemaképződés, diabetes mellitus kialakulása, valamint hepatikus neoplasmák fellépése (6). A kreatin teljesítménynövelőként vált ismertté a sportolók és testépítők körében. Elterjedtségére jellemző, hogy napjainkban az atléták is inkább a kreatint választják az anabolikus szteroidokkal szemben, az amerikai profi futballisták mintegy 25–75%-a is fogyaszt kreatint.

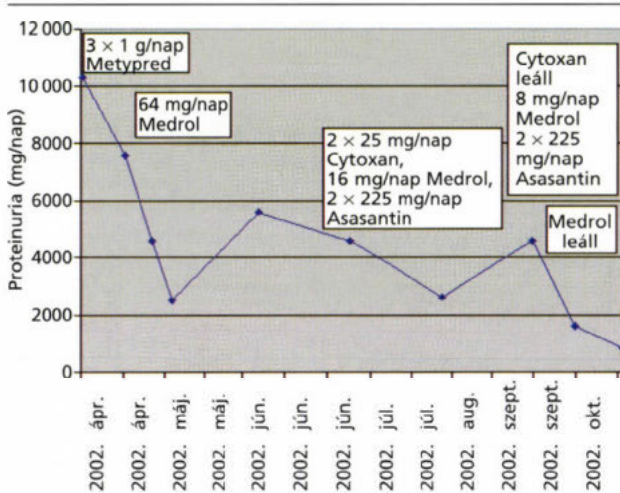
A kreatin a sejten belül vizet köt meg, ennek következtében a testépítők teltebbnek, erősebbnek látszanak. A testépítők tápanyagszükséglete megnő, és

főleg ennek fedezése, a pozitív nitrogénegyensúly megőrzése céljából használnak táplálékkiegészítőket. Általában a kapszulás formulákat használják jobb emészthetőségük miatt, azonban a kreatinnak számtalan variációja van: transzportrendszerek, egyszerű por, pezsgőformula. A profi testépítők a kreatint általában a sima monohidrát por, vagy erre épülő transzportrendszer formájában gyümölcslével, illetve szőlőcukorral együtt fogyasztják (9).

A kreatinsupplementáció esetén általában a telítő dózis 20–30g/nap 5 napig–5 hétig adásával kezdődik, majd ezt csökkentik az 5 g/nap fenntartó dózissra. A kreatin toxikus szintje nem ismert, de ha a napi dózis több mint 2 g vagy 0,03 g/kg, akkor már vesekárosodás alakulhat ki, főleg a kreatin-foszfát szedése esetén (10). A vizelet kreatinszintjének mérése a kreatin rendszeres fogyasztása esetén nem javasolt (2).

**Rövidítések:** NS = nephrosis szindróma; MPGN = membranoproliferatív glomerulonephritis

A 22 éves férfi beteg anamnézisében említésre méltó betegség nem szerepelt. Intenzív testedzés mellett tartósan szedett methandiont (Napozimot) 5 mg-os kiszorításban 600 tablettát, és 5 g-os por kiszorításban 200 g kreatint, melyhez a testépítőklubban jutott hozzá. A beteg rendelésünkre arcán és testszerte fellépő nagyfokú oedema miatt utalták. Laboratóriumi leleteiből a következőket emeljük ki: vércukor, vérkép, ionogram, szérumkreatinin, CN lényeges eltérés nélkül. GFR= 96,74 ml/ perc, C3, C4, IgA, IgG, IgM, CRP, AST norm. EBV, CMV, HAV, HbsAG, HCV, HIV negatív, krioglobulin, ANCA: negatív, citoskeletont: negatív, anticentromer: negatív, leukocyta AT, ANA, anti-DNS, SS-A, SS-B, Sm, RNP, Scl-70, Jo: negatív, összfehérje: 50, 64 g/l, albumin: 30, 35 g/l, GPT: 47, 102, 23 U/l, GOT: 37, 78, 32 U/l, CK: 40, 651, 96 U/l, CK-MB: 36 U/l, koleszterin: 8,3, 6,5 mmol/l, triglicerid: 1,7, 1,2 mmol/l. A beteg proteínuriájának változása az idő függvényében az 1. ábra tartalmazza.



1. ábra: A proteinuria változása az idő függvényében

A klinikai kép, a hematológiai vélemény és az elvégzett immunológiai vizsgálatok alapján szisztémás immunpatológiai betegség kizárható volt. A percutan vesebiopsziás leletben a következők voltak láthatók: IgA negatív, IgM, IgG, C3 pozitív, és C3-mal kifejezett volt a tubulushámsejt pozitívítás, elektronmikroszkóppal szegmentálisan a capillarmembrán kanyargóssága és a lumen collapsusa a mesangiummatrix szaporulatával, és széles sáv formájában subendothelialisan elektrodenz anyag lerakódása.

A fentiek alapján a diagnózis diffúz membranoproliferatív glomerulonephritis (I. típus) volt. A hasi UH-vizsgálat során a vizsgált szervekben kóros eltérés nem volt látható, a vesék helyzete és nagysága rendben volt (jobb vese: 110 x 50 mm, bal vese: 116 x 48 mm, parenchyma vastagsága: jobb: 14 mm, bal: 18 mm). Az AP mellkasfelvételen a tüdőknél kóros eltérés nem volt látható.

A beteg először lökés-, majd pedig fenntartó methylprednisolon (32 mg/nap), cyclophosphamid (2 x 50 mg/nap), Asasantin (acetilszalicilsav + dipyridamol), simvastatin (20 mg/nap), valamint enalapril (5 mg/nap) kezelésben részesült.

Az anabolikus szteroidok tartós szedése során az ismert mellékhatásokon kívül a vesedaganatok kialakulásának gyakorisága is megnőhet, ezért csak szoros ellenőrzés mellett alkalmazhatók (1, 3, 11–12). A kreatin teljesítmény- és izomtömeg-növelő hatása mellett hosszú távú és nagy mennyiségben történő szedése kapcsán átmeneti veseműködési zavar, fokális interstitialis nephritis és fokális tubularis sérülés kialakulását is leírták (5, 8), ezért alkalmazása során a vesefunkció szoros monitorozása javasolt.

Az anabolikus szteroidok és külön a kreatin vesekárosító hatásáról szóló irodalmi adatok alapján, a két szer együttes, tartós, nagy mennyiségben történő alkalmazása során a vesekárosodás kialakulásának lehetősége megnőhet, ezért együttes szedésük nem javasolt.

A beteget súlyos fokú proteinúriával járó nephrosis szindróma miatt utalták rendelésünkre. Az elvégzett percutan vesebiopszia szövettani lelete során diffúz membranoproliferatív glomerulonephritis (MPGN) I. típusa igazolódott, melynek prognózisa igen rossz, mivel a felfedezéstől számított 10 éven belül a betegek 50%-ánál veseelégtelenség alakul ki (4). A víruszserológiai és immunológiai vizsgálatok során szisztémás immunpatológiai betegség, szisztémás lupus erythematosus, hepatitis C-fertőzés, cryoglobulinaemia nem volt kimutatható, ezért az állapotot idiopátiásnak véleményeztük. A beteg anamnézisében szereplő nagy mennyiségben, tartósan fogyasztott kreatin kóros szerepe is felmerült, bár a direkt hatás nem volt bizonyítható. A szer elhagyása és az immunszuppresszív és thrombocytággregatio-gátló kezelés bevezetése mellett a betegnél kialakult részleges, majd teljes remisszió sem bizonyíték a kreatin kóros szerepe mellett, és az irodalomban sem ismert olyan adat, mely ezt az összefüggést alátámasztaná. Az immunszuppresszív kezelés során mellékhatás, illetve szövődés nem lépett fel. Az emelkedett májenzimértékek, kreatininzint-emelkedés, az anabolikus szteroidok és a kreatin tartós bevitelével és fokozott izomterheléssel hozhatók kapcsolatba, és ezek a továbbiakban normalizálódtak. Az MPGN I. típusának kezelésével kapcsolatosan számos terápiás megoldást kipróbáltak már, beleértve a prednisolont, az orális cyclophosphamidot, a chlorambucilt, a cyclosporint, és az orális antikoagulánst, de még nem tisztázott a terápia.

Az irodalomban ismert, hogy a cyclophosphamid és prednisolon kombinációjával komplett remisszió érhető el, ezért esetünkben is az említett két szer, valamint thrombocytággregatio-gátló kezelést alkalmaztunk (7, 13).

Az eset kapcsán több kérdés felmerülhet: milyen agresszív terápiát érdemes alkalmazni, gyógyulhat-e a beteg, a kedvező eredmény spontán remisszió-e, illetve a beteg további gondozása meddig javasolt?

Ezekre a kérdésekre esetünk hosszú távú követése adhat választ. A kézirat leadásának idején –10 hó-

nappal a kezelés bevétele után – a beállított terápia [Asasantin (acetilszalicilsav és dypiridamol kombinációja)] mellett panasz- és tünetmentes, napi fehéreürítése 1,5 g.

**IRODALOM:** 1. *Bahia, H., Platt, A., Hart, N. B.:* Anabolic steroid accelerated multicompartiment syndrome following trauma. *Brit. J. Sports. Med.*, 2000, 34, 308-309. – 2. *Fraser, A. D., Dagenais, P.:* Oral creatine supplement use and urinary creatinine excretion. *J. Can. Soc. Forensic. Science*, 2000, 33, 33-37. – 3. *Gannon, J., Kewming, K. E.:* The misuse of insulin by body builders: Raising awareness of the dangers of this practice and the need for education resources. *Aust. J. Prim. Health Interchange*, 2000, 6, 105-110. – 4. *Glasscock, R.:* The Major Glomerulopathies In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Szerk.: Brenner, B. 2. kötet, 240. fejezet, 1299-1305. old. – 5. *Greenhaff, P.:* Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet*, 1998, 352, 233. – 6. *Hallagan, J. B., Hallagan, L. F., Snyder, M. B.:* Anabolic- androgenic steroid use by athletes. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 321, 1042-1045. – 7. *Harmankaya, O.,*

*Basturk, T., Ozturk, Y.:* Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Int. Urol. Nephrol*, 2001, 33, 583-587. – 8. *Koshy, K. M., Griswold, E., Schneeberger, E. E.:* Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 814-815. – 9. *Mujika, Padilla, S.:* Creatine supplementation as an ergogenic aid for sports performance in highly trained athletes. A critical review. *Int. J. Sports. Med.*, 1997, 18, 491-496. – 10. *Pritchard, N. R., Kaira, P. A.:* Renal dysfunction accompanying oral creatin supplements. *Lancet*, 1998, 351, 1252-1253. – 11. *Rosner, F., Khan, M. T.:* Renal cell carcinoma following prolonged testosterone therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 426-429. – 12. *Sharabi, Y., Segal, E., Grossmann, E.:* Prolonged neuromuscular damage following cortico-steroids and muscle-relaxants. *Harefuah*, 2000, 12, 1030-1032. – 13. *Toz, H., Ok, E., Unsal, A. és mtsai:* Effectiveness of pulse cyclophosphamid plus oral steroid therapy in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 1997, 12, 1081-1082. – 14. *Wright, S., Grogan, S., Hunter, G.:* Motivations for anabolic steroid use among bodybuilders. *J. Health. Psychology.*, 2000, 5, 566-571.

(Révai Tamás dr., Budapest, Diós árok u. 1. 1125)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

## Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

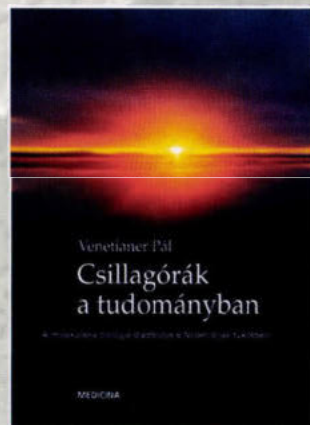
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

## Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagóriái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzékkel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



# The 11<sup>th</sup> Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of  
**ISN, ERA-EDTA and EKRA**  
2004 August 27 – September 01

**Semmelweis University**  
**Hungarian Kidney Foundation**  
**Vanderbilt University Medical Center**  
**University of Toronto**  
**Avicenna College**

To be held at the Semmelweis University with the participation of distinguished international faculty. One of the best known refreshing courses on nephrology has attracted many young physicians from Europe and around the world during the past decade. The course is designed to meet the requirements of 35 European/ US CME credit points. Main topics of the upcoming school include:

- Regulation of Glomerular Filtration
- Normal water balance, Hypotonic syndromes, Hypertonic syndromes,
- Acid-Base, Sodium, Potassium, Calcium and Magnesium – Discussion of Problem Cases
- Diabetic Nephropathy, Interfering with Progression
- Renal Phosphate Handling: Basic Mechanisms, Regulation and Pathophysiology,
- Birth Weight and Kidney Function
- Mendelian Forms at Hypertension, Hypertension – Discussion of Problem Cases
- Cardiovascular Mechanisms in Patients with Kidney Disease (Molecular Biology)
- Cardiovascular Risk and Alcohol in General and Red Wine in Specific
- The Kidney in Obesity, The Kidney in Chronic Heart Failure
- Mechanisms of Acute Renal Injury, ARF – Discussion of Problem Cases
- Towards Molecular Diagnostics of Renal Biopsies, Chemokines in Renal Disease and Transplantation
- Sleep disorders in patients with kidney disease,
- Adequacy of Hemodialysis: The HEMO Study, Hypotension during Hemodialysis,
- Recurrent GN after Transplantation, Non-Infectious Complications, Immunosuppressives
- Dialysis Access Sites and their Infectious Complication
- Renal Pathology Case Presentation and Quiz,
- Erythropoietin – Therapeutic Options and Perspectives

Bring your own questions and cases to discuss!

#### FACULTY:

*Rosanna Coppo, Stephen Fadam, Csaba Farsang, Michael Goligorsky, Simin Goral, Eli Holtzman, Béla Iványi, Hal Helderman, Donscho Kerjaschki, Joel Kopple, Raymond T. Krediet, Norbert Lameire, Friedrich Luft, István Mucsi, Heini Murer, Andrew J. Rees, Eberhard Ritz, László Rosivall, Detlef Schlöndorff, Gerald Schulman, Tibor Tóth, Stephen Vas, Andrzej Wiecek, David Warnock*

The registration fee includes the attendance to nephrology refresher course, accommodation in a three star hotel from August 26 to September 01, full boarding (breakfast, lunch, dinner and refreshments), social programs (wine tasting, visit to the Parliament, sightseeing, etc.), free tickets for public transport in Budapest, hungarian hospitality.

The fee is 780 EURO. Fellowships available. The number of participants is limited ("Early bird...!"). For further information and application please write to:

*László Rosivall, MD, PhD, DSc*  
Professor of Pathophysiology  
Semmelweis University, Institute of Pathophysiology  
Nephrology Research and Training Center.  
Nagyvarad ter 4, 1089 Budapest, Hungary.  
Fax: (+36-1) 210-0100; Email: [rosivall@net.sote.hu](mailto:rosivall@net.sote.hu)  
Registration Form: [www.vesealap.hu](http://www.vesealap.hu)



## A Hodgkin- és a non-Hodgkin lymphomák kezelése

Sréter Lídia dr.

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

A lymphomák a nyirokrendszer rosszindulatú daganatos megbetegedései. Általánosan az jellemző rájuk, hogy lokalizált-korai vagy disszeminált-előrehaladott formában jelentkezhetnek, gyakran típusos panaszokkal, melyeket B tünetnek nevezünk (láz, fogyás, éjszakai izzadás). Két nagy csoportba osztjuk a lymphomákat: Hodgkin-kór és non-Hodgkin kór csoportjába. A diagnózis szövettani vizsgálaton nyugszik. A Hodgkin-kór az egész világon előfordul, hazai incidenciája 2–3/100 000 lakos/év. Általában 1,4–1,5:1 arányú férfi dominancia észlelhető, halmozottan fordul elő a 20–30 év, illetve az 50–60 év között. Hazánkban a klinikai gyakorlatban – a nemzetközi adatok alapján – a betegek 80–85%-ának gyógyulása várható. A non-Hodgkin lymphoma (NHL) megnevezés igen heterogén betegségecsoportot jelöl, incidenciája 3–4/100 000 lakos/év. Alapvetően két csoportra oszthatjuk a NHL-kat, az indolens (korábbi elnevezéssel mérsékelt vagy alacsony malignitású) és az agresszív (korábban nagy malignitásúnak nevezett) non-Hodgkin lymphomákra. Az indolens non-Hodgkin lymphomák csoportjára (krónikus lymphoid leukémia (CLL) myeloma multiplex, hajas sejtes leukémia, kután lymphomák) természetes lefolyás esetén a lassú progresszió a jellemző. Kezelésük palliatív, a teljes gyógyulás a jelenleg alkalmazott kezelési lehetőségekkel általában nem lehetséges. Az agresszív NHL-k jellemzője a gyors progresszió és a kezelés nélkül rövid idő alatt bekövetkező halálos kimenetel. Többségük citosztatikum- és sugárérzékeny. Megfelelő kezeléssel a betegek 60–70%-a komplett remisszióba (CR) kerül, és a betegek 40–50%-a meggyógyul.

### Etiológia

A Hodgkin-kór etiológiájában vírusfertőzés szerepe merül fel, miután több esetben Epstein-Barr-vírus DNS-részecskéket találtak a Sternberg-Reed-sejtekben. Az infekciózus eredet mellett szólhat a gyermekkori Hodgkin-kórban gyakorta megfigyelt csoportos előfordulás is. A CLL etiológiája

**Rövidítések:** PR = partialis remisszió; BCNU = carmustine; CCNU = fotemustine

ismeretlen, megjegyzendő hogy a CLL-es betegek elsőfokú rokonai között a betegség előfordulásának valószínűsége a várt érték háromszorosa. A myeloma multiplex etiológiájában sugárexpozíció és petróleumszármazékok jelentősége merül fel a genetikai predispozíció mellett. A hajas sejtes leukémia előfordulása sugárexpozíció után emelkedik, néhány esetben retrovírus-fertőzés kóroki szerepe vetődött fel. A MALT-lymphomák etiológiájában a Helicobacter pylori-fertőzés szerepe bizonyított. Az agresszív lymphomák etiológiájában szerepet játszhat a krónikus antigénstimuláció és az immun-diszreguláció, valamint az immun-szuppresszió. Epstein-Barr-, HIV- és HTLV-1-vírus-fertőzés játszhat szerepet egyes lymphomák kialakulásában.

### Patogenezis

A Hodgkin-kór unilokuláris betegséggént indul, majd lassú, főként lymphogen terjedéssel progrediál a környező nyirokcsomó-régiókra. Jellemző a celluláris immunitás defektusa is. A non-Hodgkin lymphomákat rendszerint előrehaladott stádiumban, kiterjedt szisztémás betegséggént diagnosztizáljuk. Az esetek döntő többségében a diagnózis felállításakor már érintett a csontvelő is. A csontvelő érintettsége csontvelő-elégtelenséghez vezet, cytopeniák kialakulása jellemző. A normális lymphoid sejtpopuláció hiánya miatt gyakoriak a súlyos fertőzések. A kóros immunoglobulin-termeléssel és fokozott osteoclast-aktivitással járó myeloma multiplexben vesekárosodás és jellemző csontlázok is kialakulnak. Kezeletlen esetben a nem-lymphoid szervek érintettsége a betegség progressziója során a hematogén terjedés útján törvényszerűen kialakul.

### Terápia

#### Hodgkin-kór

A Hodgkin-kór kezelésére három terápiás lehetőséget használunk: polikemoterápia, sugárterápia és kombinált kezelési mód. A kezelési módot a betegség stádiuma és a prognosztikai tényezők (tumormassza mérete, véresejtsüllyedés, B tünetek jelenléte, életkor, LDH, anaemia stb.) szabják meg.

IA/IIA stádium kedvező prognózissal: sugárkezelés kabát- vagy szubtotális nodalis irradiáció.

IA, IIA kedvezőtlen prognózissal, I/B, II/B: polikemoterápia és kabát- vagy kiterjesztett mezős radioterápia.

III A: polikemoterápia kiterjesztett mezős sugárkezeléssel.

III 2A: polikemoterápia.

III B/IV stádium: polikemoterápia.

Nagy tumormasszával járó mediastinalis Hodgkin-kór: kombinált kezelés (kemoterápia és sugárkezelés). Elsődleges kemoterápiás kezelésként az *ABVD* kombináció: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin javasolt. A kardiotoxicitás csökkentésére a doxorubicin azonos dózisu epirubicinnel helyettesíthető. Antraciklint tartalmazó kemoterápia kerülése esetén (idős beteg, kardiotoxicitás, alopeciát nem vállalja a beteg) a választandó kemoterápiás kombináció a *COPP* kezelés: cyclophosphamid, vincristin vagy vinblastin, procarbazin, prednisolon vagy methylprednisolon.

A Hodgkin-kóros beteg irradiációja során a sugárminőséget a testtájak, illetve az ellátandó céltérfogatoknak megfelelően kell megválasztani. További elvárás, hogy lehetőleg lineáris gyorsítóval történjen a kezelés. Az összdózis 30–35 Gy. Amennyire lehetséges, kerülni kell a radioterápia és a polikemoterápia együttes alkalmazását, mert a mellékhatások szuperadditív módon összegeződnek. A radioterápiát a kemoterápiás program végére kell időzíteni, hogy kisebb legyen a céltérfogat és hogy biztosítsuk a kemoterápia utáni őssejtgyűjtés lehetőségét. A kemoterápiás kezeléseket előtt a férfiak spermium-kryoprezervációja javasolt. Csak radioterápia után a kemoterápia ugyanolyan jó eredménnyel alkalmazható, mint az elsődleges kezelésnél. A kemoterápia utáni egy éven túli relapszus esetén a reindukció megpróbálható az elsődlegesen alkalmazott kemoterápiával vagy újabb, nem keresztrezisztens kemoterápiával.

Amennyiben a beteg kemoszenzitív és a klinikai feltételek megfelelőek, a betegnél nagy dózisu polikemoterápia után autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációt kell végezni. Az őssejt-transzplantáció előkészítő kemoterápiája a *DHAP* (cisplatin, cytarabin, dexamethason) kombináció.

Rezisztens Hodgkin-kór esetén adható egyéb kombinált kemoterápiás protokollok: *BEACOPP* (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), *CEB* (CCNU, etoposid, chlorambucil, prednisolon), a *mini-BEAM* (BCNU, etoposid, cytarabin, melphalan) és a *VIM* (etoposid, ifosfamid, mitoxantron).

A kezelés során korai és késői mellékhatások jelentkezhetnek. Korai mellékhatások: hányás, hányinger, csontvelő-suppresszió, alopecia, nefrotoxicitás, neuropátia, tüdőfibrózis, bőrpigmentáció. Késői mellékhatások lehetnek a sterilitás, az alkiláló típusú citosztatikumok használata után kialakuló második hematológiai megbetegedések (non-Hodgkin lymphoma, myelodysplasiás szindróma, akut myeloid leukémia), a besugárzási mezőnek megfelelően évek-évtizedek múlva kialakuló szolid tumorok, hypothyreosis, valvulopathia, pulmonalis fibrózis, korai coronariasclerosis.

A Hodgkin-kóros betegek kezelésének ideje az alkalmazandó kezelési formától függ, 1 hónaptól (csak besugárzás) akár 9–10 hónapig (kombinált kezelés) terjedhet. Két ciklus után kezelés közbeni állapotfelmérés indokolt a kezelés hatosságának ellenőrzésére. Minden befejezett kezelés után újabb stádiumfelmérő vizsgálat szükséges, melynek során minden olyan vizsgálatot meg kell ismételni, amely a betegség felismerésekor a betegségre jellemző eltéréseket mutatott. Reziduális nyirokcsomó észlelése esetén rebiopszia vagy PET-vizsgálat elvégzése javasolt. Ennek alapján dönthető el, hogy további kezelés szükséges-e, vagy a beteg komplett remisszióba került. A kezelés után komplett remisszióba került betegeket a relapszus veszélye miatt a kezelés befejezése utáni első évben 1–2 havonta, a 2–3. évben háromhavonta, majd ezt követő években életük végéig 6 havonta indokolt ellenőrizni. Az ellenőrzés célja egyrészt a Hodgkin-kór relapszusának észlelése, másrészt a kezelés esetleges késői mellékhatásainak korai diagnosztizálása.

## Non-Hodgkin lymphoma

### *Indolens NHL-k*

*Krónikus lymphoid leukémia (CLL)*. A CLL lassan progresszív betegség, ezért a hazai ajánlások szerint bizonyos esetekben nem indokolt a kezelés (30 000 alatti perifériás lymphocytaszám, „csak” gócos csontvelő-érintettség, hiányzó aktivitási jelek). Ha a betegség aktivitást mutat (gyorsan emelkedő lymphocytaszám, kifejezett organomegalia, citopénia csontvelő-elégtelenség miatt, B tünetek), akkor meg kell kezdeni a kezelést. A leggyakrabban alkalmazott elsődleges kezelés a *chlorambucil*-monoterápia (nagy dózisu kezelésnél napi 15 mg folyamatosan) a remisszió eléréséig. A *chlorambucil* intermittálóan és alacsony dózisban is adható. Elsődleges kezelés végezhető még *cyclophosphamiddal*, bizonyos esetekben *fludarabinnal*, valamint különböző kemoterápiás kombinációkkal, például *CVP* (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon), *CHOP* (cyclophosphamid, hydroxyribidomycin, oncovin, prednisolon). Az *őssejt-transzplantáció* a betegek 10–15%-ában jön csak szóba a betegek rendszerint idős életkora miatt. Fiatal betegeknél az allogén transzplantáció kuratív megoldás (40–60% CR), idősebbeknél reménykeltő az autológ transzplantáció vagy újabban a non-myeloablatív őssejt-transzplantáció. A másodlagos kezelés a *fludarabin*-monoterápia vagy a *fludarabint* tartalmazó kombinációk alkalmazása (cyclophosphamiddal, anthraciklinnel, mitoxantronnal stb.). Monoklonális ellenanyag-kezelés is megkísérelhető: a *Campath-1H* (anti CD52) panlymphocytá antitest, mely mind a T-, mind a B-lymphoid sejtek ellen hatékony. Rendkívül sok mellékhatást okozhat. *Fludarabinra* is rezisztens CLL-ben 30%-os remissziót hozhat létre.

*Myeloma multiplex (MM)*. Az aktív, progresszív myeloma multiplex kezelésére korábban a *melphalan-prednisolon* kombinációt alkalmaztuk. Napjainkban kombinált kemoterápiás kezelés ajánlott, leggyakrabban a *VAD* kombináció (vincristin, Adriablastina (doxorubicin), dexamethason). Egyéb kombinációk:

VBMCP (vincristin, BCNU, melphalan, cyclophosphamid, prednisolon), VMCP (vincristin, melphalan, cyclophosphamid, prednisolon), ABCM (Adriablastina (doxorubicin), BCNU, cyclophosphamid, melphalan), DCEP (dexamethason, cyclophosphamid, etoposid, ciszplatin). Világszerte egyre inkább előtérbe kerül a myeloma multiplex nagy dózisú kemoterápiás kezelése őssejt-transzplantációval. Az őssejt-átültetés allogén (45–50 éves kor alatt) vagy autológ (65–70 éves kor alatt) lehet. Az allogén átültetés kuratív szándékú, az elérhető CR 30%-os. Az autológ transzplantáció jelentősen meghosszabbítja a betegek túlélését (50%-uk él a transzplantáció után 5 évvel) és javítja életminőségüket. Lokális csontszövődmények vagy gerincvelői kompresszió kezelésére helyi sugárkezelést alkalmazunk. Kiegészítő terápia myelomában a biszfoszfonát-, az erythropoetin- és az interferon-kezelés. Legújabbban a thalidomid alkalmazása terjed a myeloma kezelésében.

*Hajas sejtes leukémia (HSL).* A HSL prognózisa az utóbbi években lényegesen javult. 3–6 hónapos interferon-alfa-kezelés után célszerű a kezelést purinanalóggal folytatni, amely potenciálisan kuratív hatású. Az interferon-alfa-kezelés nem kuratív: a betegek 65%-ában eredményez remissziót (CR: 10%, PR: 55%). A kezelés elhagyása után igen gyakori a relapszus. Második választandó szerként HSL-ban purin-nukleozid-analóg (*cladribin* vagy *pentostatin*) kezelés történik, de fontos hangsúlyozni, hogy elvben ezek a szerek elsővonalbeli kezelésként javasoltak. Immunológiai szempontból és a tumortömeg megkisebbitésének fokozatossága szempontjából kedvező lehet a kezelést alfa-interferonnal kezdeni. A purinanalóg-kezelés előnye, hogy az esetek döntő többségében egyetlen kezelési ciklus elegendő a gyógyulás eléréséhez. 94%-ban remisszió várható, a CR kialakulásának aránya 82–83%. Lehetséges a kezelés még pentostatinnal is. A lép műtéti eltávolítása napjainkban csak a szisztémás kezelés kontraindikációja esetén jön szóba. Splenectomiát követően a PR aránya 40–60%, a csontvelőben nem jön létre patológiai remisszió.

*Kután lymphomák.* A mycosis fungoides kezdő terápiaja lokális besugárzásból, illetve felszíni kemoterápiából vagy fotokemoterápiából áll (psolaren és ultraibolya fény együttes alkalmazása PUVA). A későbbiekben, a belső szervek lymphoproliferatív érintettségénél kombinált kemoterápia válhat szükségessé. A Sézary-szindróma eseteinek 50%-ában deoxycifformicin adása remissziót eredményez.

#### *Agresszív lymphomák*

A lokalizált agresszív lymphomák kezelésére általában elegendő 3 CHOP ciklus és utána lokális (érintett mezős) irradiáció. A sugárkezelésnek egymagában csak az I. patológiai stádiumban van létjogosultsága, mind nodalis, mind extranodalis NHL esetén. Az irradiációt általában műtéti úton teljesen eltávolított extranodalis lymphomák adjuváns kezelésére használjuk. Idős betegeknél ilyen esetben 4 CHOP ciklust is adhatunk irradiáció nélkül.

A kiterjedt agresszív lymphomák kezelésére – ide sorolható a lokalizált lymphoma nagy rizikóval vagy nagytömegű tumorról is – 60 év felett CHOP vagy CHOP és *Mabthera* kombináció szükséges. A *Mabthera* (*rituxan*, humanizált egér eredetű monoklonális antitest) a lymphoid sejtek felületén található CD20 ellen irányuló antitest, melynek előnye, hogy nyugvó sejtekre is hat. A 60 év alatti betegek kezelése már sokrétűbb: CHOP vagy CHOP+*Mabthera*, fiatal betegeknél az ún. második és harmadik generációs citosztatikus kombinációk használhatók: például *proMACE-MOPP* (prednisolon, methotrexat, leukovorin, doxorubicin, cyclophosphamid, etoposid, oncovin, procarbazin), *MACOP-B* (methotrexat, leukovorin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, prednisolon, bleomycin) stb. Nagy rizikójú, rossz prognózisú esetekben az első komplett remisszióban autológ őssejtátültetés végzendő (például köpenysejtes lymphomában vagy mediastinalis nagy-B-sejtes lymphomában). Burkitt-lymphomában nagy dózisú cyclophosphamidot tartalmazó kombinációt használunk. A lymphoblastos lymphomát az akut lymphoid leukémia protokoll szerint kezeljük. Komplett remisszióban, ha a beteg az egyedi rizikóbecslés alapján nem igényel őssejtátültetést, rendszeres és szisztematikus kontrollvizsgálat javasolt. Relapszus esetén 60 év alatt autológ őssejt-transzplantáció a választandó terápia, ha a betegség kemoszenzitív. Amennyiben őssejtátültetés nem lehetséges, akkor az ún. mentő (salvage) kombinációk jönnek szóba. Ha a beteg előzőleg nem kapott monoklonális ellenanyag-kezelést, az is megkísérlendő. Rezisztencia és nem kemoszenzitív relapszus esetén a sikeres kezelés esélye alacsony.

Az extranodális lymphomák kezelése nagyban függ a lokalizációtól. Általában sebészeti beavatkozást követő irradiációs és kemoterápiás kezelés szükséges.

(Sréter Lídia dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088  
e-mail: sreter@bel2.sote.hu)

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

# FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

## 1. Szakmai Társaságok

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság	<a href="http://www.anesztinfo.hu">http://www.anesztinfo.hu</a>
Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság	<a href="http://www.extra.hu/maet/">http://www.extra.hu/maet/</a>
Magyar Artroszkópos Társaság	<a href="http://www.mat.sote.hu">http://www.mat.sote.hu</a>
Magyar Cardiovascularis és Intervenció Radiológiai Társaság	<a href="http://www.macirt.hu/news.php">http://www.macirt.hu/news.php</a>
Magyar Dermatológiai Társulat	<a href="http://www.derma.hu">http://www.derma.hu</a>
Magyar Diabetes Társaság	<a href="http://www.doki.net/tarsasag/diabetes/">http://www.doki.net/tarsasag/diabetes/</a>
Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége	<a href="http://www.diet.hu">http://www.diet.hu</a>
Magyar Fül- Orr- Gégeorvosok Egyesülete	<a href="http://www.ork.hu">http://www.ork.hu</a>
Magyar Gasztroenterológiai Társaság	<a href="http://www.gastroent.hu">http://www.gastroent.hu</a>
Magyar Genetikus Egyesülete	<a href="http://www.bioinfo.pte.hu">http://www.bioinfo.pte.hu</a>
Magyar Gerincgyógyászati Társaság	<a href="http://www.spinectr-ncsd.hu">http://www.spinectr-ncsd.hu</a>
Magyar Gyermekorvosok Társasága	<a href="http://www.medsite.hu">http://www.medsite.hu</a>
	<a href="/tarsasagok/gyermekgyogyasz">/tarsasagok/gyermekgyogyasz</a>
Magyar Hypertonia Társaság	<a href="http://www.hypertension.hu">http://www.hypertension.hu</a>
Magyar Idegtudományi Társaság	<a href="http://www.koki.hu/mitt-nb/">http://www.koki.hu/mitt-nb/</a>
Magyar Immunológiai Társaság	<a href="http://www.mit.hu">http://www.mit.hu</a>
Magyar Kardiológusok Társasága	<a href="http://www.mkardio.hu/index.htm">http://www.mkardio.hu/index.htm</a>
Magyar Kemoterápiás Társaság	<a href="http://www.pharmacol.dote.hu/mkt/">http://www.pharmacol.dote.hu/mkt/</a>
Magyar Klinikai Onkológiai Társaság	<a href="http://www.mkot.hu">http://www.mkot.hu</a>
Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság	<a href="http://www.mldt.hu/index.aspx">http://www.mldt.hu/index.aspx</a>
Magyar Menopausa Társaság	<a href="http://www.mmt.hu">http://www.mmt.hu</a>
Magyar Mesterséges Táplálási Társaság	<a href="http://www.mmtt.hu">http://www.mmtt.hu</a>
Magyar Neuroradiológus Társaság	<a href="http://www.oiti.hu/hsnr/hsnr.htm">http://www.oiti.hu/hsnr/hsnr.htm</a>
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság	<a href="http://www.mont.hu">http://www.mont.hu</a>
Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság	<a href="http://www.osteoporosis.hu">http://www.osteoporosis.hu</a>
Magyar Pszichiátriai Társaság	<a href="http://www.mpt.iif.hu">http://www.mpt.iif.hu</a>
Magyar Radiológusok Társasága	<a href="http://socrad.dote.hu">http://socrad.dote.hu</a>
Magyar Rehabilitációs Társaság	<a href="http://www.nexus.hu/mrt1966/index.htm">http://www.nexus.hu/mrt1966/index.htm</a>
Magyar Reumatológusok Egyesülete	<a href="http://www.mre.hu">http://www.mre.hu</a>
Magyar Sebész Társaság	<a href="http://mailtrans.sote.hu/mst/index.html">http://mailtrans.sote.hu/mst/index.html</a>
Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekciója	<a href="http://www.extra.hu/coloproctologia">http://www.extra.hu/coloproctologia</a>
Magyar Szemorvos Társaság	<a href="http://www.pro-patiente.hu/md/soc/opht">http://www.pro-patiente.hu/md/soc/opht</a>
Magyar Szexológiai Társaság	<a href="http://www.szexologia.hu">http://www.szexologia.hu</a>
Magyar Szívsebészeti Társaság	<a href="http://www.maszit.hu">http://www.maszit.hu</a>
Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság	<a href="http://www.doki.net/tarsasag/szultrahang">http://www.doki.net/tarsasag/szultrahang</a>
Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság	<a href="http://www.haemostasis.hu">http://www.haemostasis.hu</a>
Magyar Tüdőgyógyász Társaság	<a href="http://www.tudogyogyasz.hu">http://www.tudogyogyasz.hu</a>
Magyar Üzemegészségügyi Tudományos Társaság	<a href="http://www.mutt.hu">http://www.mutt.hu</a>

## Dietetika

### Az étrend-kiegészítők ártalmait.

Palmer, M. E., Haller, C., Mc Kinney, R. E. és mtsai: (Dept. of Emergency Medicine, Landspítall University Hospital, Fossvogl, 108 Reykjavik, Island. E-mail: mpalmer@landspitall.is): Lancet, 2003, 361, 101-106.

Az Egyesült Államokban (USA) 29 000-re becsülik a forgalomban lévő étrend-kiegészítők (ék.) számát, amely az elmúlt évtizedben feltűnően nőtt. Egy 1994-es törvény (Dietary Supplement Health and Education Act) úgy határozza meg az étrend-kiegészítőket, hogy ezek szájon át fogyasztott élelmiszerek, amelyekben növényi termékek és nem növényi anyagok (pl. ásványi anyagok, aminosavak, vitaminok, mikrobás termékek), valamint tradicionális népi gyógyszerek vannak, ideértve az ázsiai gyógyfűveket.

Már korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy az ék.-k súlyos ártalmakat okozhatnak, azonban ezek ritkák és gyakran felderíthetetlenek maradnak megfelelő surveillance hiányában. A szerzők az USA 11 mérgezési felügyeleti központjához 1998-ban befutott, információt kérő, illetve tünetek alapján segítséget váró telefonhívások alapján végezték elemzésüket. Az ék.-kel kapcsolatos 1466 hívás közül 784 esetben jelezték tünetek fellépését, ebből választottak ki számítástechnikai módszerrel 489-et, és végül ezeket tanulmányozták részletesen. 237 esetben egyetlen összetevő volt az inkriminált ék.-ben, 252 esetben többféle. A komponensek alapján kizárták a vitamin-készítményeket és a takarmánynövényeket, ha ez ismertté vált. Külön vizsgálták a gamma-hidroxi-vajsav (GBH) prekuzort tartalmazó termékeket (Európában a GBH anesztetikumként való alkalmazása a hatvanas években szűnt meg, konvulziót okozó mellékhatása miatt, az USA-ban a nyolcvanas évektől alkalmazták ék.-ben, illetve később a vegyület prekuzorát használták. Ma már tiltott, de a leírt vizsgálatok kezdetén még nem volt az.)

A GBH 154 személynél okozott ájulást, bradycardiát és más tüneteket, egy esetben szívhalált. Az összes

tanulmányozott esetben az okozott panaszok között szerepeltek neurológiai (ájulás, roham, fokális tünetek, agyvérzés), cardiovascularis (mellkasi fájdalom, vezetési zavarok, arhythmia, bradycardia, infarktusz), hematológiai (vérzések), hepatotoxikus, metabolikus (elektrolitzavarok, acidosis), túlérzékenységi (szorító érzés a torokban, mellkasban, bronchospasmus, anaphylaxia, angiooedema), légzőszervi (dyspnoe), vizelet-visszatartási jellegűek.

Összességében a tünetek 70%-a volt enyhe, 24%-a közepes és 6%-a súlyos. Négy eset volt halálos kimenetelű. Hosszabb ideig történő szedés súlyosabb tünetekhez vezetett. 12 évnél fiatalabb gyermekek is voltak a megbetegedettek között, de 72%-uk véletlenül vette be az ék.-t. Az ék. szedésének céljaként gyakran betegség gyógyítását (anxietas, benignus prostatahypertrophia, menstruációs panaszok), terhességet, diétázást, sportteljesítmény növelését, az alvás, a rekreáció, a kognitív funkciók elősegítését, antioxidációt, stresszadaptációt, az immunrendszer stimulálását jelölték meg, de volt, aki öngyilkossági szándékkal, abortívumként vagy aphrodisiacumként vette be.

A készítmények azonosítását és különösen az összetétel tisztázását nehezítette, hogy az USA-ban nem regisztrálják ezeket a készítményeket, ezért kevés információ áll rendelkezésre a biztonságosságukról. Az alkotórész és a kedvezőtlen hatás összefüggését különösen nehéz kideríteni, ha az adott készítmény több összetevőt tartalmaz. A szerzők hangsúlyozzák az ék. veszélyeire és kockázataira vonatkozó kutatások prioritását.

Bíró György dr.

## Fejlődési rendellenességek

**Kétoldali veseagenesia (Potter-szindróma) és következményes oligohydramnion.** Herman, T. E., Siegel, M. J. (Mallinckrodt Institute of Radiology, 510 South Kingshighway Boulevard, St. Louis, MO 63110; J. Perinat., 2000, 20, 397-398.

A 3010 g-os magzatot 14 éves terhes szülte, aki terhesgondozáson nem járt. Az újszülöttnak lelapult arca és dongalába volt. A súlyos respirációs distressz miatt intubálták. A mellkas és has lelete típusosan az oligohydramnion következményét mutatta. A vesék hiányoztak. A hólyag üres volt.

A kórképet 1946-ban Edith Potter írta le kétoldali vese- és ureteragenesiával kapcsolatban. Az arc deformált, megjelenése senilis. A fülek kissé a normálisnál lejjebb vannak és a fejhez nyomottak. Az alsó végtagok anomáliái gyakoriak, sirenomelia is előfordul. A tüdők súlya fele a normálisnak. Az alveolusképződés nagymértékben retardált. A törzshöz viszonyítva a mellkas kicsi. Pneumomediastinum és pneumothorax mindig jelen van a hypoplasiás tüdő túltágulása és a resuscitációs alveolusrepedés következtében.

Jakobovits Antal dr.

### Tüdőn belüli arteriovenosus malformatio praenatalis kórisméje: szonográfiai és kórbonctani leletek.

Helting, K. S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Schumannstrasse 20/21, Berlin 10098, Németország): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002, 19, 514-517.

A 26 éves, először terhest első ízben 27 + 1 terhességi héten vizsgálták cardiomegalia gyanúja miatt. A szív-mellkas keresztmetszeti hányados 0,36 volt, míg a normális érték felső érték felső határa 0,31. A magzat a kornak megfelelő fejlettségű volt. A tüdővéna tágult. A tüdő jobb felében jellegzetes turbulens áramlást láttak. A heterogén szerkezet 2 x 2 cm-es volt, jelentős perfúzióval. A mellhártya alatti területet a jobb tüdőartéria látta el, és a vért a jobb tüdővéna vezette a szívbe. A gyanított diagnózis tüdőn belüli arteriovenosus malformatio a jobb tüdő egyik artériája és vénája között. A jobb tüdő artériájában a diastolevégi áramlás fokozódott. A jobb tüdő egyik helyén jellegzetes turbulens áramlás volt látható. A 30 + 3 héten hydrops, ascites, hydrotorax és mindkét oldalon bőrödéma fejlődött ki. A 30 + 5 héten császármetszéssel hozták világra az 1310

g-os fiút, akit nehezen tudtak lélegeztetni, ezért a hydrothoraxot pungálták. Az újszülött ezután később meghalt. A boncolás a jobb tüdőben arteriovenosus malformatiót talált, ami szövettanilag arteriovenosus shuntnek bizonyult. Az artériákban az intima degeneratív elváltozásokat mutató vékonyodással és a média repedésével.

A fistula hiperdinamias keringési státust eredményezett, ami méhen belüli szívelégtelenséghez vezetett, amit csak a hydrops kialakulása után sikerült kimutatni.

Jakobovits Antal dr.

## Hormonpótló kezelés

**A hormonpótló kezelés (HRT) hosszú távú hatásainak evidenciái a randomizált vizsgálatok alapján.** Beral, V., Banks, E., Reeves, G. (Cancer Research UK Epidemiology Unit, Oxford OX2 6HE, Anglia): *Lancet*, 2002, 360, 942-944.

Az elmúlt évtizedekben a nyugati országokban a postmenopausalis hölgyek egyre szélesebb körében alkalmazták a hormonpótló kezelést, a 90-es évek végén becslésük 20 millióra rúgott. A kezelés hosszú távú hatásai első alkalmazásuk óta vitatottak; a megfigyeléses tanulmányok az osteoporosisra (combnaktörés) és cardiovascularis betegségekre kifejtett preventív hatást vélelmeztek a vénás thromboembolias betegségek, emlő- és endometriumrák (még a rendelkezésre álló eseteknél progeszteronnal kiegészítve) kockázatának mérsékelte növekedése mellett.

Mindenek igazolására a 90-es években randomizált tanulmányok indultak (sokan voltak, akik további prospektív vizsgálatokat egyenesen erkölcsstelennek tartottak a „bőséges evidencia” birtokában). Négy randomizált, prospektív vizsgálat (HERS/CEE-MPA, EVTET/E2-NEA, WEST/E2, WHI/CEE-MPA) főbb eredményeit már publikálták. A cikk írói a következő 7 jelentős, potenciálisan halálos, elsődleges és másodlagos végpontot elemezték a fenti tanulmányok alapján: emlő-, endometrium-, colorectalis rák, ischaemiás szívbetegség, stroke, tüdőembolia és combnyaktörés.

4 tanulmányban összesen mintegy 20 000 postmenopausalis hölgy vett részt, átlagosan 4,9 év megfigyelési idővel. Két vizsgálatot idő előtt megszakítottak, 3 vizsgálat kombinált (E

+ P), egy ösztrogén- (E-WEST) kezelést alkalmazott, 3 tanulmány cardiovascularis betegségben szenvedő, 1 anélküli, egészséges (WHI) hölgyeket vont be.

Összességében a HRT-t folytató hölgyekben a placebót szedőkkel szemben: szignifikánsan nőtt az emlőcarcinoma (RR: 1,27, 95% CI 1,03–1,56), a tüdőembolia (RR: 2,16, 1,47–3,18), szignifikánsan csökkent a colorectalis rák (RR: 0,64, 0,45–0,92), a combnyaktörés (RR: 0,72, 0,52–0,98), nem változott szignifikánsan az endometriumcarcinoma (RR: 0,76, 0,45–1,31) és az ISZB (RR: 1,11, 0,96–1,30) előfordulása. A fenti tanulmányok alapján 5 év alatt az emlőrák, stroke vagy tüdőembolia együttes becslésű előfordulása 50–59 év között 6/1000-rel, 60–69 év között 12/1000-rel nő, míg a colorectalis rák és combnyaktörés együttes becslésű előfordulása 50–59 év között 1,7/1000-rel, 60–69 év között 5,5/1000-rel csökken. A fenti bármelyik kockázattövedés a kezeltekben felülmúlja bármelyik kockázatsökkenést, mégpedig 5 év alatt együttesen 50–59 év között 1/230, 60–69 év között 1/150-nel.

Az eredményeket illetően nem volt jelentős heterogenitás a különböző tanulmányokban, sugallva, hogy a hatás a használt preparátumtól, az egyed rizikóstátusától függetlenül fennáll.

Az eredmény a korábbi, megfigyeléses tanulmányokkal egyezik az emlő- és a colorectalis carcinomák, a tüdőembolia és a combnyaktörés esetében, emellett az emlőrák esetében összefüggést mutat a kezelés tartamával. A tüdőembolia esetében a fokozott gyakoriság mellett fordított összefüggésre derült fény a kezelés elkezdése óta eltelt idővel. Meglepetést okozott, hogy a feltételezett cardiovascularis preventív hatás helyett semleges, a HERS tanulmányban pedig az első évben rontó hatás volt megfigyelhető. Nem volt adat korábban, hogy a kezelés növeli a stroke incidenciáját, és a jelen adatok azt mutatják, hogy a HRT nem lassítja az Alzheimer-kór előrehaladását és nem javítja a kognitív funkciókat.

A meglévő tanulmányok nem mutattak szignifikáns különbséget az ösztromortalitásban, és túl kicsik a ritka betegségekre, pl. a petefészekrákra kifejtett hatás, valamint az okspecifikus mortalitás megítélésére. A zajló ESPRIT-UK, a WHI egy része és a WISDOM tanulmányok az életminőség és a kognitív funkciók változásait is követik majd.

Greschik István dr.

## Intervenció radiológia

**Percutan intervenciók lehetőségek lépelváltozásokban.** Lucey, C. B. és mtsai (Dept. of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston USA): *Am. J. Radiology*, 2002, 179, 1591-1596.

Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedben a minimális invazivitású percutan beavatkozások egyre szélesebb körben terjedtek el, ez a módszer a lépelváltozások esetében meglehetősen ritka. Ennek oka az, hogy az intervenciók bevezetésének kezdeti időszakában megjelent közlemények súlyos szövődmenyekről, magas morbiditási és mortalitási arányokról számoltak be. A későbbiek során is viszonylag kevés cikk igazolta ennek ellenkezőjét.

A szerzők tízéves időtartam alatt a lép gócos elváltozásaiiban végzett invazív beavatkozások eredményeit ismertetik. 38 betegnél 39 intervencióra került sor. A 27 férfi, illetve 11 nőbeteg életkori megoszlása 17–83 év volt. A beavatkozásokat UH, illetve CT segítségével végezték. Biopszia: 13 betegnél vékonytű-aspiráció, 3 betegnél szövet-henger-mintavétel történt. 8 esetben mindkét beavatkozást elvégezték. A folyadékgyülem eltávolítása céljából 8 betegnél egyszeri lezívást, 7-nél tartós drenázst végeztek. A biopsziák 91%-ban aspirációk és drenázsok 93%-ban sikeresnek bizonyultak. Az összes beavatkozás 10,3%-ánál alakult ki szövődmeny, ezek közül 3 betegnél masszív vérzés miatt splenectomia történt. A szövődmenyek megelőzése céljából szükségesnek tartják a normális alvadási paraméterek igazolását, mert a gócos elváltozások vascularis természetének pontos megítélése a beavatkozások előtt képalkotó módszerekkel nem mindig lehetséges.

[Ref.: Saját anyagunkban 12 év alatt 3 biopsziát (szövethenger) 2 punkciót és 3 tartós drenázst végeztünk. Bár ez a 8 eset lényegesen kevesebb a cikkben közölt adatokkal szemben, de enyhe vagy súlyos szövődmenyünk egyetlen esetben sem alakult ki. Valamennyi betegünkönél a vérzési paraméterek normálisak voltak. Egyetértve a cikk szerzőivel, a megfelelően kiválasztott beteganyagnál a lépintervenciók lehetséges szövődmenyveszélye nem jelent kontraindikációt.]

Puskás Tamás dr.

## Költség és haszon

**Az intravénás és a per os kezelés költséghatékonysága.** Paladino, J. A. és mtsai (CPL Associates LLC,

3980 Sheridan Dr, Suite 501, Amherst NY 14226-1727, USA): Chest, 2002, 122, 1271-1279.

A hatásos antibiotikumok nagy száma ellenére a területen szerzett pneumonia (CAP) ma is súlyos betegség, az USA-ban a halálokok között a hatodik, a fertőző halálokok között pedig az első helyen áll. Mivel a CAP klinikai és radiológiai jelei nem specifikusak, valamint az etiológiai ágens gyakran bizonytalan, a kezdő – empirikus – kezelés meghatározásánál több szempontot kell figyelembe venni. Így az Amerikai Mellkasi Társaság (ATS) kezelési ajánlásai mellett számos kórház is megpróbál a terápia költséghatékonyágán javítani. A kezelési költség meghatározásánál általában az antibiotikum egyszeri vagy napi terápiás költségét határozzák meg. A farmakoeconomiai elemzés ezzel szemben pontosabban és részletesebben, a betegség klinikai kimenetelének figyelembevételével határozza meg a költségeket. Ezt annak ellenére igen fontosnak tartják, hogy az egészségügyi ellátás költségeinek csupán 8%-a a gyógyszerre fordított kiadás.

A szerzők az azitromycin és a cefuroxim (erythromycinnel vagy anélkül) költséghatékonyágát vizsgálták 1993–1995 között – az akkori ATS ajánlás figyelembevételével – felnőtt, hospitalizált CAP betegek esetében. Munkájuk során 266 beteg (136 azitromycin, 66 csak cefuroxim, 64 cefuroxim és erythromycin) multicentrikus, randomizált prospektív vizsgálata alkalmával nyert adatait elemzik. Az azitromycin csoportban a klinikai gyógyulás, a mellékhatások aránya és az antibiotikus kezelést igénylő kórházi ápolási idő 78%, 11,8 és 5,8 nap, míg a cefuroxim (részben erythromycinnel) esetében 75%, 20,4 és 6,4 nap volt. A kezelési költség mértani átlaga (GMC) az azitromycin csoportban 4104, a cefuroxim csoportban 4578 dollár (4319, illetve 4837).

Tehát az azitromycin terápia a költséghatékonyabb, mivel a kezelési költség GMC-je 474 dollárral kevesebb, mint a kontrollcsoporté, ami jelentős gazdasági különbség. Ha ezt az USA-ban évente hospitalizált CAP betegekre számítjuk, akkor évi 400–700 millió dollár megtakarítást jelent.

Az 1993 óta már korszerűsített ATS irányelvek CAP hospitalizált (nem intenzív osztályon) – CAP betegeknek fluorokinolon vagy béta-laktám és makrolid kezelést javasolnak. Az azitromycin terápiát csak olyan beteg esetében ajánlják, akinek nincs cardiopulmonalis betegsége, illetve nincs rizikója a rezisztens *Pneumococcus*-, vagy Gram-negatív bélbaktériumok által okozott fertőzésnek.

Úgy vélik, hogy annak ellenére, hogy az azitromycin dózisonkénti beszerzési ára magasabb, mint a cefuroximé (erythromycinnel vagy anélkül egyaránt), mégis költséghatékonyabb, mivel napi egy alkalommal adható, valamint az antibiotikumkezelés, illetve a kórházi ápolás tartama rövidebb. Hospitalizált CAP betegek azitromycin empirikus kezelését akkor javasolják, amikor penicillinérzékeny *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp. vagy *Clamidia pneumoniae* fertőzés valószínűsíthető, amennyiben nincs egyidejű cardiopulmonalis betegség, illetve nem merül fel Gram-negatív bélbaktériumok etiológiai szerepe.

Károlyi Alice dr.

## Nefrológia

**2-es típusú diabeteses betegek nephropathiájának kivédése candesartan optimális adagjával.** Rossing, K. és mtsai (Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, 2820 Gentofte, Dánia): Diabetes Care, 2003, 26, 150-155.

A dániai munkacsoport vezetője, Parving professzor eddig is főleg azzal tette nevét ismertté a diabetológiai irodalomban, hogy úttörőként bizonyította a renalis érintett 2-es típusú diabetesesekben azt, hogy az angiotenzin II-receptor-antagonisták előnyösen befolyásolják a betegek vesekárosodását (proteinuria csökkentése, az érintett vesefunkciók romlásának lassítása, a végstádium kockázatának csökkentése és a túlélés javítása).

Ebben a kettős vak, randomizáltan és placeboval összehasonlított vizsgálatban arra kerestek választ, hogy az angiotenzin II-receptor-blokkoló candesartan milyen optimális adagban képes az említett vesefunkció-károsodásokat javítani. A vizsgálat kéthónapos periódusokban összesen 8 hónapig tartott. Elsődleges végpontnak a 24 órás vizelettel ürített albuminkiválasztás csökkenését (az albumin frakcionális clearance-t külön-külön is), másodlagos végpontként a 24 órás vérnyomás és a glomerularis filtráció mértékének alakulását tekintették.

Eredetileg 24 olyan hypertoniás és 2-es típusú diabeteses beteg vett részt a terápiás vizsgálatban, akiknek már 300 mg/24 óránál nagyobb albuminürítésük és 135/80 Hgmm-nél magasabb vérnyomásuk volt. A vizsgálatot 1 beteg kivételével be is tudták fejezni (ezt a beteget az időközben kiderült gyomorrák miatt zárták ki a végső ér-

tékelésből). A candesartannal kezelt csoportonkénti napi gyógyszeradagja 8–16–32 mg volt. Az említett célpont vizsgálatokon kívül vénás vérből meghatározták a kálium-, nátrium-, kreatinin-, koleszterinszintet, továbbá az angiotenzin II, a renin és az aldoszteron koncentrációját is. A betegek vérnyomáscsökkentő kezelését a vizsgálat indulása előtt abbahagyták, viszont valamennyi beteg továbbra is megkapta a tartós hatású furosemidet átlagosan napi 40 mg-os adagban.

Az várható volt, hogy a candesartan a placebohoz viszonyítva minden adagban csökkenést fog előidézni az említett paraméterekben, s ez így is történt. A placebokezelés során a 24 órás albuminuria mértéke átlagosan 700 mg, a 24 órás vérnyomás átlagos értéke  $147 \pm 4/78$  Hgmm, a glomerularis filtráció átlaga  $84 \pm 6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> testfelszínre volt. A candesartan az albuminuriát és a 24 órás vérnyomást is szignifikánsan csökkentette a placebohoz viszonyítva mindhárom csoportban. Az albuminuria csökkenése dóziszfüggő volt, a 8 mg-mal kezelték között 33%, a 16 mg-os csoportban 59%, a 32 mg-mal kezelték között 52%. A 24 órás systolés vérnyomás csökkentésében az átlagos értékek már nem voltak ennyire kifejezettek (9–9–13 Hgmm), a diastolés vérnyomás redukálása hasonlóan eléggé azonos szintű volt (5–4–6 Hgmm). A glomerularis filtráció mértéke mindhárom candesartannal kezelt csoportban nagyjából azonosan csökkent (~6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> testfelszínre standardizálva), ez a csökkenés a placebohoz képest szignifikáns volt. A plazma renin- és angiotenzin II-koncentrációja a placeboval kezeltékhez viszonyítva mindhárom candesartan csoportban növekedett, de a növekedés nem volt szignifikáns. Az aldoszteron koncentrációja csak a 32 mg-os adagjal kezelték között csökkent szignifikánsan a placeboval kezeltékhez viszonyítva. A fehérje- és a sóbevitel, valamint a koleszterin- és a HbA<sub>1c</sub>-szint nem változott egyik csoportban sem, a Hb-koncentráció dózistól függetlenül minimálisan csökkent (~0,4 mmol/l) a placebo értékéhez viszonyítva. A candesartan hatására a szérumkálium értéke mindhárom kezelt csoportban minimálisan növekedett a placebo csoporthoz viszonyítva, hyperkalaemia azonban nem fordult elő. Az egész vizsgálat során semmiféle káros mellékhatást nem tapasztaltak.

Az eredmények értékelése alapján a candesartan optimális napi adagját 16 mg-nak találták a vesekárosodás kivédésére, illetve csökkentésére.

Iványi János dr.

### A szepszis kórélettana és kezelése.

Hotchkiss, R. S. és Karl, I. E. (Dept. of Anesthesiology, Washington University School of Medicine, Campus Box 8054, St. Louis, MO 63110, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 348, 138-150.

Az összefoglaló közlemény az „Orvosi haladás” rovatban jelent meg.

A szepszis az USA-ban évi 750 000 esetben fordul elő, és több mint 210 000 (28%) beteg halálát okozza. Ebben áttörés a gazdaszervezet választásának kórélettani és genetikai hátterének a megismerésétől és az ezen alapuló új gyógymódotól várható.

A szerzők sorra veszik az eddigi elméleteket (felfokozott gyulladás, túlingerelt immunrendszer vagy éppen immunszuppresszió) és eddigi kezelési módok kudarcát.

Közben bővültek a celluláris immunitásra vonatkozó ismereteink: toll-like receptorok (TLR-ok). A TLR 4 génen lévő mutáció egérben is, emberben is fogékonyabbá tesz a fertőzésre.

Az aktivált CD4 T-sejtek vagy gyulladáshoz (1-es típusú helper T-sejt) vagy gyulladáscsökkentéshez (2-es típusú helper T-sejt) választanak el, feltehetőleg a patogén ágens milyensége, mennyisége és a behatolás helye alapján. Az 1-es típusú válasz javítja a túlélést.

Kimutatták, hogy szepszisben sok lymphocytá és gastrointestinalis hámsejt pusztul el apoptózis útján, proteázok aktiválódása vagy glukokortikoidok endogén felszabadulása miatt. Az apoptotikus sejtek energiát vagy gyulladáscsökkentéshez szükséges citokineket indukálnak, a patogénekre adott választ gátolva, a necroticus sejtek viszont immunstimulációt okoznak, és elősegítik a mikrobák elleni védekezést.

Szepszisben elhaltak boncolása kiderítette, hogy az adaptív immunrendszer sejtjeinek száma (B-sejtek, CD4 T-sejtek, follicularis dendritikus sejtek) jelentősen csökkent. Ez csökkent antitest-termelődést, csökkent macrophagaktivitást és antigénprezentációt von maga után. A lymphocyták apoptózisának megelőzése viszont javítja a túlélést.

Ma már ismert a genetikai faktorok szerepe is: a citokin gének polimorfizmusa meghatározza a szepsziszre, MOF-ra és halálra való kockázatot.

A neutrophil granulocyták szerepe régóta ismert, ennek befolyásolása azonban nem hozott eredményt.

Zavaró tényező az enyhe szövettani elváltozások és a súlyos szervi működészavarok ellentmondása. Ennek

magyarázatára a szerzők felvetik – a myocardialis ischaemia analógiájára – a „sejthibernatio” állapotának bekövetkezését, vagyis a szepszis olyan védekező mechanizmusokat aktivál, melyek a sejtek életfolyamatait alapfunkciókra redukálják.

A szepszis kezelésének új elveiben az első hatásos gyulladáscsökkentő szer a rekombináns humán aktivált protein C (APC), amely inaktiválja a Va és VIa faktorokat, gátolja a trombinképződést, csökkenti a gyulladást, blokkolja a citokintermelődést, azonkívül antiapoptotikus is. Vérzést okozó mellékhatása miatt alkalmazása csak a legsúlyosabb esetekben engedélyezett.

A normális vércukorszint intenzív inzulinkezeléssel való fenntartása a szepszis előfordulását 46%-kal, mortalitását 12,5%-ra csökkentette. Ennek oka még ismeretlen, de szerepet játszhat az antiapoptotikus hatás is. A keringési paraméterek és az oxigénkínálást (DO<sub>2</sub>) agresszív normalizálása 16%-kal csökkentette a mortalitást.

A kortikoszteroidok adagolása vitatott. Nagy adag ártalmas, kis adag (pl. 50 mg fludrocortison/die 7 napig) azonban a feltehető „relatív” mellékvese-elégtelenség miatt, javítja a túlélést.

A jövő kezelése az immunválasz elősegítése vagy gátlása a genetikai polimorfizmus, a betegség tartama és az adott kórokozó jellemzőinek függvényében. Az első példa szepszisben az immunstimulációs terápia alkalmazására az interferon-gamma, amely potens macrophagaktivátor, helyreállítja a HLA-DR-expressziót a TNF- $\alpha$ -termelődést.

Az immunkezelés alapja az a megfigyelés, hogy szepszisben a kezdeti immunválasz hyperinflammatoricus, ami gyorsan átmegy hypoinflammatoricusba. A legtöbb halál elhúzódó hypoimmun státusban következik be.

Állatkísérletekben számos új szer látszik ígéretesnek. Ilyen pl. a C5a (komplementaktivációs termék) elleni antitest, ami csökkentette a bacteriaemiát, megelőzte az apoptosist és javította a túlélést. Általában azok a stratégiák, amelyek gátolják a lymphocyták vagy gastrointestinalis epithelsejtek apoptosist, javították a kísérleti szepszis túlélését.

*Incze Ferenc dr.*

## Stroke

**A migrén és a fiatalkori stroke társulása: esetkontrollos tanulmány.** Schwaag, S. és mtsai (Dept. of Neurol., Univ. of Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Németország): *Headache*, 2003, 43, 90-95.

Esetkontrollos tanulmányok összefüggést mutattak ki az utóbbi években a migrén és a fiatalkori stroke között. A németországi szerzők 160 olyan 46 évnél fiatalabb stroke-ot elszenvedett beteget választottak ki vizsgálatra, akik átlagos életkora 35,1  $\pm$  7,4 év volt, közülük 85 (53,1%) volt férfi és 75 (46,9%) volt nő. Az elszenvedett korábbi stroke-események közül 88,7%-nak volt komplett stroke-ja, 18-nak TIA jelensége. Lokalizáció szerint az elszenvedett stroke-esetek 68,1%-a az arteria carotis ellátási területén volt. Szív eredetű embolia 16,3%-ban, cardialis shunt eredetű történések 27,6%-ban fordult elő, 50 betegben (31,3%) 1-nél több vascularis tényező szerepelt az előzményben.

A 160 betegből 37-nek volt típusos migrénje, többségében (31 eset) aurával. Az attackok átlagos havi gyakorisága 2,6  $\pm$  3,2 volt, az esetek többségében migrénes családi anamnézist is kimutattak. A kockázati tényezők közül a diabetes mellitus, a hyperlipidaemia, a hypertensio, a dohányzás szignifikánsan nagyobb számban fordult elő, mint a korban és nemben illesztett hasonló számú kontroll egyénben.

Ez utóbbiak között migrén 20 esetben fordult elő, itt is az aura nélküli esetek domináltak, az elszenvedett attackok gyakoriságának átlaga kisebb volt, a családi előzményben az előző csoporthoz képest különbség nem volt. A kockázati tényezők előfordulása szignifikánsan kevesebb volt, mint az előző csoportban.

Az összehasonlító adatok alapján a migrén szignifikáns kockázati tényezőt jelent fiatalkori stroke előfordulására, a valószínűségi hányados (odds ratio) 2,1-nek bizonyult (más szerzőknél ez az arány 1,3–3,5 közötti). A 45 évnél fiatalabb nők esetében a valószínűségi arány 2,7 volt, az aura nélküli esetekre vonatkoztatva 2,5.

A szerzők saját adataikkal meg tudták erősíteni azt a feltételezést, mely szerint a migrén és a nőkben előforduló fiatalkori stroke között szignifikáns kapcsolat van, sőt azt is bizonyították, hogy ez az összefüggés még kifejezettebb a 35 év alatti korosztályban.

*Iványi János dr.*

**23 000 inzulinnal kezelt diabeteses beteg cerebrovasculáris megbetegedésének mortalitása.** Laing, S. P. és mtsai (Inst. of Cancer Research, Section of Epidemiology, Block D, Cotswold Road, Sutton, Surrey SM2 5NG, Anglia): *Stroke*, 2003, 34, 418-421.



Egyértelműen bebizonyosodott, hogy a 2-es típusú diabeteses betegek cerebrovascularis mortalitása az általános populációhoz viszonyítva lényegesen magasabb, de az 1-es típusú diabetesesekre vonatkoztatva ennyire meggyőző adatok még nincsenek. A Harry Keen professzor által vezetett munkacsoportnak rendelkezésére állott a Brit Diabetes Társaság összesítő adata, melyben több mint 23 000 1-es típusú beteg is szerepelt. Ezt a nagyszámú beteget nézték át 21 év időtartammal (1972–1993) többek között azért, hogy tisztázzák, 1-es típusú diabetesben milyen a cerebrovascularis megbetegedés halálzási aránya.

Valamennyi beteg diabetesét 30 éves koruk előtt igazolták és 1972-től számítva 2000 decemberéig követték nyomon a betegek mortalitását. 1437 beteg halt meg a nyomon követés során, közülük 80-nak volt cerebrovascularis megbetegedése (40 nő és 40 férfi).

Tízéves dekádokra bontva kiderült, hogy a cerebrovascularis mortalitás a férfiak és a nők között az általános népességhez viszonyítva egyformán emelkedett, mégpedig a 20 és 39 éves korosztályban volt a legnagyobb a cerebrovascularis mortalitás kockázata. Így a férfiak között 5-szörös, a nők között pedig 7-szeres növekedést figyeltek meg. Amint a 2-es típusú diabetesesekben már igazolódott, hogy a nem haemorrhagiás stroke-formák fordulnak elő jelentős túlsúllyal, úgy ez az 1-es típusúak között is beigazolódott, mert a 80 halálozásból 52 volt nem haemorrhagiás és csak 18 a haemorrhagiás eset (a férfiak és nők között egyformán 26–26 volt a nem haemorrhagiás forma). A nők esendőbbek voltak ebben a beteganyagban is feltűnt, mert a standardizált mortalitási arány 40 év alatt 37% volt, szemben a férfiak 18,6%-ával.

Az igen jelentős 1-es típusú diabeteses populáció cerebrovascularis megbetegedésének gyakorisága – éppúgy mint a 2-es típusúak között – jelentős kockázati tényezőnek számít a normális népességhez viszonyítva.

Iványi János dr.

## Suicidium

**Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek öngyilkosságai.** Timonen, M. és mtsai (Health Center of Oulu, Box 8, FIN-90015 City of Oulu, Finnország): *Rheumatology*, 2003, 42, 287–291.

Olyan idült betegségben, amelyik egyre fokozódó mozgáskorlátozottsággal jár (pl. a rheumatoid arthritis), kézenfekvő a társuló depresszió kialakulása is. Ez pedig óhatatlanul vezethet suidiumkésztetéshez. *Trehanne* és munkatársai közleményükben a rheumatoid arthritises nők 14%-os öngyilkossági készletését hasonlítják össze férfiak mindössze 3%-os ilyen irányú gyakoriságával (*BMJ*, 2000, 321, 1290.).

Az oului szerzők az észak-finnországi terület 445 000 lakosa között végeztek 13 éven át tájékozódó jellegű vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy az ott élő rheumatoid arthritisben szenvedő betegek között az öngyilkosság milyen gyakorisággal fordult elő. A vizsgált beteganyagot 1296 férfi és 289 nő képezte. Közülük a 13 éves megfigyelési időben 9 férfi és 10 nő követett el öngyilkosságot (kísérletet). Összehasonlításként a szerzők 2 olyan kontrollcsoportot szerepeltettek, melyek közül az egyikben más idült jellegű, de enyhébb lefolyású ízületi megbetegedés fordult elő, míg a másik csoportban ilyen megbetegedések nem voltak. Ilyen csoportosítás szerint a rheumatoid arthritisesek között összesen 19 öngyilkosság fordult elő, a másik 2 csoportba tartozók között pedig 49. Különösen szembetűnő a rheumatoid arthritises nők 52,6%-os suidiumgyakorisága, szemben a 2 kontrollcsoport 17,3%-ával.

A rheumatoid arthritises nők 90%-ában találtak depressziós megbetegedést ugyanez a férfiak között csak 11,1%-ban fordult elő. Előzetes suidium a nők között 50%-ban volt kimutatható, míg a férfiak között csak 11%-ban. Az erőszakosnak jelzett öngyilkosság férfiak esetében 100%-os volt, de a nők esetében is majdnem megközelítette ezt az arányt (90%). Ami az elkövetés módját illeti, a férfiak között az önakasztás, a lövés dominált, míg a nők között a domináló önakasztás mellett a vízbeugrás és a gázzal történt suidium fordult elő. Az adatokból még az is kiderült, hogy a nőbetegek többsége korábban már valamilyen pszichiátriai betegség (főleg depresszió) miatt kezelésben állott. Ennek ellenére a nők lényegesen hosszabb idő múlva követték el az öngyilkosságot, mint a férfiak (14,9 év vs. 3,2 év).

A szerzők adataik feldolgozásával arra a következtetésre jutottak, hogy a rheumatoid arthritisben szenvedő nők lényegesen esendőbbek öngyilkosság elkövetését tekintve, mint a férfiak, de szükségesnek látszik más népcsoportokban hasonló összehasonlító felmérések elvégzése is.

Iványi János dr.

**Szükség lesz-e még a szívglükózidokra a szívelégtelenség terápia-jában?** Böhm, M. (Direktor der Med. Univ. Klinik und Poliklinik Innere Medizin III. Kirrberger Strasse 66421 Homburg/Saar, Németország e-mail: boehm@med-in.uni.uni-saarland.de): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2002, 127, 2133–2138.

A szívglükózidok voltak az első gyógyszerek, amelyeket a szívelégtelenség kezelésében eredményesen alkalmaztak. Korán leírták, hogy a digitálisz pitvarfibrillációban különös jelentőségű. A következő 130 évben vált ismertté, hogy a digitálisz sinusrythmusban levő dekompenzált betegek körében is hatásos, ami a 80-as években elvégzett számos klinikai vizsgálat is bizonyította. A másodlagos végpontokat vizsgáló tanulmányok (terhelhetőség, katecholaminkoncentráció, rekompensáció gyakorisága) rendszerint pozitív eredményt adtak, de a halálozás szempontjából ezen kedvező hatásokat nem tudták bizonyítani.

Az egyéb inotrop-vasodilatátor szerek közé tartozó foszfodiészteráz-III-gátlók, amelyek közé az amrinon és milrinon tartozik, blokkolják a cAMP lebontását, ami fokozott myocardiumkontraktilitással és perifériás értágulattal jár. A szívizom cAMP-szintjének növekedése arrhythmogen hatású, ez magyarázza a milrinon-digoxin vizsgálat eredményét, amelyben a milrinon több kamrai ritmuszavart okozott, és a halálozás fokozódásához vezetett (PROMISE Study, *NEJM*, 1991, 325, 1468–1475.).

A dobutamin a béta<sub>2</sub>- és alfa-receptorokat is izgatja. Erős pozitív inotrop hatású, a vérnyomásra és szívfrekvenciára viszonylag kisebb kedvezőtlen mellékhatása van [*Circulation*, 1986, 74, (Suppl. II) II-138]. Szívelégtelenségben inotrop szerként óvatosan adható, növeli a perctérfogatot és csökkenti a kamrai töltőnyomást.

A szívelégtelenségben a pozitív inotrop szerekkel végzett vizsgálatok során kapott negatív eredmények kétélyeket támasztanak klinikai alkalmazhatóságukkal szemben, és a szívglükózidok esetében a prognózist befolyásoló hatások vagy neutrális hatások is befolyásolják klinikai értéküket. Szívizominfarktusos betegekben végzett vizsgálatok során kamrai malignus ritmuszavarok jelentkezése ezeket a kételyeket a szívglükózidokkal szemben tovább erősítették.

*Hatásmechanizmus:* a digitálisz a nátrium/kálium-ATP-áz gátlása révén

fejti ki hatását, amely a sarcolemma körüli intracelluláris nátriumszint átmeneti emelkedésével jár, amely a nátrium-kalcium csere révén fokozza a kalcium beáramlását. Ily módon a citoplazma emelkedett kalciumszintje fokozza a kontraktilitást, amelyet állatkísérletekben is igazoltak. Az intracelluláris nátriumkoncentráció 7 mmol/l-ről 12 mol/l-re emelkedhet. A nátrium/kálium-ATP-áz 20–30%-os gátlása vezet pozitív inotrop hatás-hoz, ennél nagyobb gátlás digitálisintoxikációt eredményez. A szívélgtelenségben megváltozott baroreceptor aktivitás szempontjából a szívglükozidok a neuroendokrin rendszer modulátoraiként viselkednek, ily módon csökkentik a szimpatikus aktivitást és stimulálják a paraszimpatikus tónust.

**Klinikai vizsgálatok.** A szívglükozidok széles körű használata ellenére egyértelmű klinikai bizonyítékok (evidenciák) nem álltak rendelkezésünkre hatékonyságukat illetően. Az újabb pozitív inotrop szerek kapcsán elvégzett klinikai vizsgálatok során azonban kontrollcsoportként gyakran a digitális szerepelt, vagy digitális-placebó összehasonlítás is történt. Kisszámú tanulmány bizonyította, hogy a szívglükozidok alkalmazása növeli a terhelhetőséget és csökkenti a kórházi felvételek valószínűségét. Hasonló eredményeket adott a RADIANCE és a PROVED vizsgálat. A RADIANCE vizsgálat során 178 stabil krónikus szívélgtelenségben szenvedő beteg körében, aki sinusrhythmusban volt és digitális, diuretikus és ACE-gátló kezelésben részesült, kezdeti megfigyelési periódus után kettős vak elrendezésben folytatták a kezelést: placebóval („Absetzarm” és digitálissal). A betegek NYHA stádiuma II–III, és a bal kamra ejekciós frakció 35% feletti volt; 12 hetes kezelés után a placebo-csoportban a szívélgtelenség rosszabbodásának kockázatát 5,9-szer magasabbnak találták, mint a szívglükoziddal kezelték körében. A PROVED tanulmányban (88 beteg, 35% alatti ejekciós frakcióval) 20 hetes kezelés során hasonló eredményeket értek el. A „Digitalis Investigation group Study” (DIG-Study) 1996-ban történt, és 1997-ben publikálták eredményeit. Összesen 7788 beteget vizsgáltak kettős vak, prospektív és randomizált módon. A túlélésre való kedvező hatást nem tudták igazolni a vizsgálat során, de a kombinált végpontok szempontjából (halálozás vagy kórházi felvételek száma a szívélgtelenség rosszabbodása következtében) a digitálissal kezelt csoportjában kedvező eredményeket kaptak.

A klinikai vizsgálatok, elsősorban a DIG-Study eredményei alapján a

kezelési irányelvekben a digitális fő alkalmazási területeként a szívélgtelenség NYHA III–IV. stádiumát jelölik meg. Kedvező hatásai a morbiditásra és a kórházi felvételek gyakoriságára vonatkozóan bizonyított, de a halálozásra nem. Alkalmazásuk során a gyógyszeres interakciókra figyelni kell. Akut myocardiuminfarctusban használatukat kerülni kell. Különösen a bal kamrai diszfunkció, 3. szívhang jelenléte, perifériás ödéma és a jugularis véna tágulatának fennállása pozitív és kedvező prediktív értékű a szívglükozidok alkalmazásának hatékonysága szempontjából.

Orosz István dr.

## Toxikológia

**Comatosus állapot egy 21 éves, partin részt vevőnél.** Liechti, M. E., Mathys, J. (Med. Klin. Spital Limmattal Urdoferstr. 100, 8952 Schlieren, Svájc): Internist, 2003, 44, 215–218.

Egy 21 éves és előzőleg partin részt vevő fiatal embert szállítottak be eszméletlen állapotba a szerzők intézetének sürgősségi osztályára. A heteroanamnéziséből az derült ki, hogy a fiatal ember a partin 7 kis üveg -hidroxivajsav- (GHB-) tartalmú drogot ivott, majd 2 óra múlva eszméletlenül összeesett. Beszállítva a beteget comatosus állapotban találták 12/perc légzési gyakorisággal, 105/55 Hgmm-es vérnyomással és 52-es pulzussal. Hónalji hőmérséklete 36 °C volt. Pupillái szűkek, fényre enyhén reagálóak voltak, saját izomreflexeit nem lehetett kiváltani. Külsérelmi nyomokat nem találtak rajta. A laboratóriumi vizsgálatok közül csak a kreatininkináz volt mérsékelten emelkedett.

Az adatok alapján GHB-intoxikáció lehetősége egyértelműen igazoltnak látszott, a beteg orron át oxigént kapott. Két órával a beszállítása után eszméletre tért, majd elmondotta, hogy a parti előtt 1 tableta ecstasy-t is bevett. Alkoholfogyasztást, vagy egyéb drog bevitelét tagadta. 6 órával a tünetek felléptétől számítva jó általános állapotban távozott a klinikáról.

Az esetészlelés kapcsán a szerzők részletesebben foglalkoznak a GHB farmakológiájával, pszichoaktív hatásával és a nem kívánt mellékhatások kérdésével. A szer az enyhébb drogok közé számít, különböző néven forgalmazzák (gamma-OH, liquid ecstasy, liquid X, Somatomax, Somsanit, Ge-

orgia Home Boy) és terjesztők szerint használata teljesen veszélytelen. A fiatal ember esete azonban ennek ellenkezőjéről győzte meg az észlelőket, mert a túladagolás halálos is lehet. Kis adagban – 1 g – euforizáló majd nyugtató hatású, hasonlít az állapot az alkoholmérgezés tüneteivel.

Nagyobb adagban bevéve a somnolentia és az elalvás készítése fokozódik, 5 g-os adagban eszméletvesztés, légzés- és keringésleállás következhet be. A nem kívánt mellékhatások közül leggyakoribb a szédülés (76%), a látási zavarok (74%), a pezségésérzés (65%), az izzadás (58%), a többi tünet hányás, öntudatzavar, fejfájás, végtaggörccsök) az említetteknél jóval kisebb arányban fordul elő.

Az intoxikáció diagnózisa adott esetben nehéz lehet, mert a droghasználók általában kevert drogot használnak, így a jellemző tünetek elmosódnak. Ebben a környezetben jelentős segítséget adhat. A terápia a vitális funkciók megőrzéséből és tüneti kezeléssel áll, aktív szén adagolása kevert intoxikáció esetén lehet eredményes.

Mindenestre szabálynak tekinthető, hogy az intoxikált betegeket intenzív megfigyelésben kell részesíteni, s abban az esetben, ha csak mérsékelt fokú GHB-intoxikációról van szó, a páciens 5–6 órával később már tünetmentessé válhat.

Iványi János dr.

## Tüdőgyógyászat

**A hidrofób surfactant fehérjék szerepe a tüdő funkcióiban és a betegségekben.** Whitsett, J. A. és Weaver, T. E. (Cincinnati Children's Hosp. Med. Ctr. 3333 Burnet Ave, Cincinnati, OH 45229-3039 USA, E-mail: jeff.whitsett@chmcc.org): N. Engl. J. Med. 2002, 347, 2141.

A surfactant protein B-t és C-t (SFTPB és SFTPC) kódoló gének mutációi kapcsolatban vannak az akut légzési zavarral és a krónikus interstitialis tüdőbetegséggel. E fehérjék szerkezetét, funkcióját és a tüdőbetegségekben játszott szerepüket tárgyalja a 41 irodalmat felsoroló áttekintés.

A hatalmas alveolaris felszín nedvességének megőrzése, a levegővel bekerülő idegen anyagok és kórokozók eltávolítása a légutak állandó tisztítását és immunológiai védelmét kívánja meg, emellett egy bioműszaki problémát is meg kell oldani, ugyanis

az alveolaris folyadék-gáz felszín akkora felületi feszültséget képvisel, amely meggátolná a légzést. A megoldás egy lipidekben gazdag réteg a folyadék- és a gázfázis között. A surfactant foszfolipidek egyszeres és többszörös réteget képezve töltik be ezt a feladatot. Az alveolusokat bélelő II. típusú hámsejtekben termelődnek a surfactant fehérjék, intracellulárisan tárolódnak a lemezes testekben, onnan szekretálódva nagymértékben strukturált „tubuláris mielin”, lemezek és vezikulák sokféleségével egy vagy több összefüggő rétegben helyezkednek el az alveolusokban a vizes fázis gáz felé néző felszínén.

A lipidek és proteinek mennyisége, a légzés mechanikus következményei, a légutak hámjának és a macrophagoknak az állandó bontó és építő kölcsönhatásai alakítják e réteget. Lebontásuk az alveolaris macrophagok eredménye, ezek a granulocytamacrophag kolóniát stimuláló faktor szoros kontrollja alatt állnak, melynek blokkolása vagy receptorának blokkolása után felszaporodnak a surfactant proteinek, alveolaris proteinosist idézve elő. A surfactant film stabil a légzési ciklus alatt. Tömegének nagy részét foszfatidil-kolin és foszfatidil-glicerint teszi ki.

Az SFTPB egy 79 aminosavból álló peptid, melyet az alveolaris hámsejt egy 381 aminosavból álló előanyag hasításával képez. A 2-es kromoszómán egy gént kódolja, amely a tüdőszelvényekben, kétéltségekben, emlőszelvényekben megtalálható, de nagyfokban sejtspecifikus módon termelődik. Hidrofil és hidrofób oldalai vannak a helikális molekulának, amely a lipidrétegre horgonyozva épül be a filmbe.

A kódoló gén hiányában az egér ugyanolyan tüneteket mutat, mint a koraszülött csecsemő akut légzési elégtelensége. Kiderült, hogy a surfactant protein C megfelelő képződéséhez is szükséges a B-protein, kell a lamelláris testek képződéséhez, a tubuláris mielin kialakulásához, a felszíni feszültséget csökkentő réteg formálódásához, a postnatalis szakban a légzéshez. Eddig legalább 22 SFTPB génmutációt találtak, amelyek légzési zavarral hozhatók összefüggésbe. Ezek többnyire autoszómálisan öröklődnek. Kétharmadukban a 121-es kodonon van az eltérés. Az érett, de ismeretlen okú légzészavarral született újszülöttek 10%-ában találtak valamilyen SFTPB mutációt. Missense mutációk, nonsense mutációk, pontmutációk, split-site mutációk, deléciók és insertiók egyaránt előfordulnak (Am. Respir. Crit. Care Med., 2000, 161, 973-981.). Az öröklött surfactant-B-hiányos beteg nem re-

agál a surfactantpótlásra, és rendszerint egy hónapon belül meghal. Szokatlan mutációk miatt, amelyek részleges protein-B-csökkenést okoznak, intermittáló oxigénkezelésre lehet szükség, máskor az alveolusokban extracelluláris fehérjék halmozódnak fel, atípusos macrophagok láthatók, tüdőfibrosis alakul ki. A szteroid stimulálja a protein-B keletkezését, így klinikailag hatékony lehet.

Az SFTPC, a proteoma leghidrofób fehérjéje 35 aminosavból áll. Egyetlen kódoló génje a 8. kromoszómán helyezkedik el, egyetlen termelő helye a II. típusú hámsejt. A protein B-vel együtt kerül becsomagolásra a lamelláris testekbe. Egy palmitoil csoportja van, amely a lipidrétegen belül vagy azok között mozogva fenntartja a réteg folytonosságát. Szerepe van a surfactantok katabolizmusában is. Génhányos egérben súlyos pneumonitis alakul ki, de van egértörzs, amelyben egyéves korra alakul ki légzési zavar, más törzsben viszont 2-3 hónappal a születés után lép fel a pneumonitis, emphysema, légúti „remodeling”. A biokémiai eltérések olyanok, mint az ember interstitialis tüdőmegbetegedésében.

Az a feltételezés, hogy mind a surfactant C-protein hiánya, mind a rosszul becsomagolt, nem megfelelően rétegzett C-protein hozzájárul a kóros eltérésekhez. Emberen a családi interstitialis tüdőbetegség okául a C-protein hiányát vagy mutációját igazolták. Típusos interstitialis pneumonitis, celluláris nem típusos interstitialis és desquamáló interstitialis pneumonitis klinikai képét találták. Bizonyos, hogy módosító gének és/vagy környezeti tényezők befolyásolják a klinikai kép, a fenotípus megjelenését. Nem világos még, hogy a protein-C hiánya, vagy nem megfelelő elhelyezése az ok. A C-protein egyéb funkciói, mint az alveolusban fellelhető részecskékből lebontása is módosíthatja a zavar megjelenését.

Egy modellt javasolnak a szerzők a klinikailag heterogén idiopátiás interstitialis tüdőbetegségek magyarázatára. Ezek patológiai megjelenése sok közös vonást tartalmaz: fibrosis, monocytainvázio, a légterek elzáródása, „remodeling” a II. típusú hámsejtek dysplasiája, s ezekkel gyakran jár súlyos légzési zavar. Feltehető, hogy a II. típusú hámsejtek működésének zavara áll fenn, amely az SFTPB és C gének mutációinak következménye. Az alveolusokban a törmelékek felhalmozódnak. A B- és C-protein szerkezete sok hasonlóságot mutat a prionokhoz, amelyek a központi idegrendszerben okoznak kóros jelenségeket, s ezekhez hason-

ló lehet a surfactant proteinek nem megfelelő struktúrája, elhelyezkedése a génmutációk következtében. A klinikai képet színezhetik a módosító gének és a külső hatások variációi.

Apor Péter dr.

**Intravénás montelukast az akut asthma kezelésében.** Camargo, C. A. és mtsai (Harvard Med. School, Baystate Med. Ctr., Merck Res. Lab, New Jersey, Stuart A. Green: Merck Res. Lab., 126 East Lincoln Ave, RX34B-340, Rahway, NJ 07065. E-mail: stuart\_green@merck.com): Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 167, 528.

Az akut asthmások akár egyharmada nem javul gyorsan a beszívott rövid hatású hörgőtágítóra. A krónikus asthmásoknak montelukastot intravénásan adva, 15 percen belül javul a FEV<sub>1</sub>-ük (Thorax, 2000, 55, 260-265.). A sürgősségi ellátásra érkezett, 70%-osnál alacsonyabb FEV<sub>1</sub>-ű, leukotriénantagonistát és szisztémás kortikoidot nem szedő betegeket random a 7 mg, a 14 mg és a placebo csoportba osztották az első oxigén és albuterol ellátást követően, ha a FEV<sub>1</sub>-ük nem emelkedett 70% fölé. 64, 61 és 62 beteg adatai kerültek analízisre a három csoportban. A 7 mg iv. montelukastról tudott, hogy olyan plazmakoncentrációkat eredményez, mint egy 10 mg-os tabletta. A 14 mg-os adagot annak vizsgálatára adták, hogy van-e dóziszfüggő hatás (nem volt).

A montelukast adását követő 20 perc alatt a FEV<sub>1</sub> az addigra elért 47%-ról 14,8%-nyit emelkedett az egyesített 7 és 14 mg montelukastot kapottakban, a placebo csoportban csak 3,6%-nyit. A beadást követő 10-20. percben volt ez a javulás észlelhető. Az intravénásán kezelt betegeknek kevesebb béta-receptor-agonistára volt szükségük, és egyébként is jobban gyógyultak, mint a placebót kaptak. Az egyéni reakciókat vizsgálva, nem különböztek el „válaszolók” és „nem válaszolók”. A leukotriénmetabolizmust jelző LTE<sub>4</sub> ürítése igazolta, hogy a leukotrién út akut asthmában igen aktív. Mellékhatás csak annyi volt, mint a placebo csoportban.

A hasonló vizsgálatok egyik nehézsége a „standard terápiához” hasonlítás.

Apor Péter dr.

**A krónikus obstruktív tüdőbetegség mortalitását jelző tényezők: az ergometriás terhelhetőség**

**és egészségstatus.** Oga, T. és mtsai (Resp. Div., Kyoto-Katsura Hosp., 17 Yamadahira, Nishikyo-Kyoto, 615-8256, Japán, E-mail: ogat@df7.sonet.ne.jp): Am. J. Respir., Crit. Care Med., 2003, 167, 154.

144. stabil állapotú, a hörgőtágítás után 47%-os FEV<sub>1</sub>-gyel bíró beteget öt éven át követték. A rámpajlegű kerékpárterhelés során mért oxigénfelvételük 833 ml (202–1625 ml) volt. Három kérdőívet használtak az egészségstatus megítélésére: a Chronic Respiratory Disease, a St George Respiratory (SGRQ) és a Breathing Problems Questionnaire-t (BPQ).

Az öt év alatt 31 beteg halt meg. A SGRQ és a BPQ, valamint az aerob kapacitás korrelál a mortalitással. A többszörös sokvariánsú Cox-analízis azt mutatta, hogy az ergometriás terhelési kapacitás (aerob kapacitás) a mortalitás legpontosabb előrejelzője, emellett a SGRQ teszt. Mindkét paraméter nagyobb mértékben volt prediktív értékű, mint a FEV<sub>1</sub>, az életkor vagy a diffúziós kapacitás.

*Apor Péter dr.*

**Mannitolprovokáció a terhelés által kiváltott asthmában élsportolókban.** Holzer, K. és mtsai (S. Ander Dept. Respir. Med., E11S, Royal Prince Alfred Hosp., Camperdown, NSW 2050, Ausztrália, E-mail: sandya@mail.med.usyd.edu.au): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, 167, 534.

A terhelés által kiváltott asthma az eucapniás akaratlan hyperpnoeával (EVH) is provokálható, azonban speciális gázkeveréket és berendezést kíván. A hypertoniás oldatokkal (4,5%-os konyhasó) vagy mannitolal az EVH-hoz hasonló hörgőszűkítés érhető el, ami a metakolinallal végzett belégzéssel egyáltalán nem korrelál. „Arany standardként” tekintve az EVH teszteredményt, 50 a téli olimpiára készülő versenyzőt vizsgáltak, akik közül 27-et korábban asthmásnak tartottak, a többieket aktuálisan is kezeltek légzési panaszok, asthma miatt. Spirogramjuk normális értékeket mutatott.

A mannitoltesztet single-dose inhalátorral, üres, majd 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160 mg mannitport tartalmazó kapszulák belégzésével végezték, maximum kumulatív 635 mg dózissal, illetve 20%-os FEV<sub>1</sub>-csökkenésig. Huszonöt sportoló EVH tesztje 10%-ot meghaladó FEV<sub>1</sub>-csökkenést mutatón pozitív volt. A mannitol 26 sportolón váltott ki 10%-nál nagyobb FEV<sub>1</sub>-csökkenést, 202 mg kumulatív

adagban. Huszonnégy sportolón volt mindkét teszteredmény pozitív.

A mannitol 96%-os érzékenységgel és 92%-os specifitással jelzi az EVH tesztrel szembeni viselkedést, így az EVH teszt alternatívája lehet a terhelés által kiváltott asthma laboratóriumi igazolásában.

*Apor Péter dr.*

**A csaknem végzetes asthma.** Mitchell, I. és mtsai (1820 Richmond Rd SW, Calgary, AB, Kanada, T2T 5C7): Chest, 2002, 121, 1407-1413.

Az asthma (a.) morbiditása és mortalitása a 70-es évek óta emelkedik. Az a. halálzásában jelentős szerepe van annak, hogy nem időben ismerik fel a betegség súlyosságát, valamint nem kezelik azt elég intenzíven.

A csaknem végzetes asthma (NFA) és a végzetes a. (FA) között sok hasonlóság van, amelyekkel többnyire retrospektív tanulmányok foglalkoznak.

A szerzők úgy vélik, hogy az NFA jellemzőinek megismerése lehetőséget adhat az FA pontosabb megismerésére, és esetleg megelőzésére. Ezért válogatás nélküli beteganyagban 20 hónapig prospektív módon tanulmányozták az NFA (45), az intenzív osztályra kerülő a. (ED – 197) és a kórházból a. diagnózissal kiírt betegeket (CC – 303). Ezek több mint 60%-a mindhárom csoportban 22 évnél fiatalabb volt.

Az NFA-sok között szignifikánsan alacsonyabb volt az ötéves kor alatt kórházzal, a középsúlyosnak minősített, a gyakran panaszos, a bronchodilatátort, illetve inhalációs vagy szisztémás szteroidkezelést alkalmazó betegek száma, mint a másik két csoportban. Mindhárom csoportban azonos volt azonban a dohányfüst-expozíciónak kitettek aránya.

A vizsgálat bizonyos vonatkozásokban szignifikáns különbséget mutatott az NFA, illetve az ED és a CC csoportok között (súlyosabb betegség, gyakoribb intubáció és cardiopulmonalis resuscitatio, anamnézisben életet veszélyeztető allergiás betegség). Így valószínűsíthető, hogy a NFA-s betegek csoportjának rendszeres megfigyelése és hatásos profilaktikus kezelése megelőzheti az életet veszélyeztető a. rohamok kialakulását, illetve csökkentheti azok gyakoriságát.

*Károlyi Alice dr.*

**A köhögés és köpetürítés fontos előrejelzője a nem krónikus obstruktív légzőszervi betegségben szenvedők állapotának.** Heijdra, Y.

F. és mtsai (különlenyomat. Celli, B. Pulmonary and Critical Care Division, COPD Center at St. Elisabeth's Medical Center, 736 Cambridge ST, Boston, MA 02135, USA): Chest, 2002, 121, 1427-1433.

A nem krónikus obstruktív légzőszervi betegségben (COPD) szenvedő aktív dohányosok, a volt dohányosok és a soha nem dohányzók egészséggel összefüggő életminőségét csak kevesen vizsgálták, az esetlegesen fennálló kis légúti obstrukció, a köhögés és a köpetürítés szerepét eddig nem tanulmányozták.

A szerzők prospektív vizsgálatot szerveztek annak megállapítására, hogy a dohányzók és a már nem dohányzók életminőségében észlelhető eltérések magyarázhatók-e köhögéssel és köpetürítéssel, illetve a légzésfunkció és fizikai terhelhetőség különbözőségeivel. A vizsgálatban 36 normális légzésfunkciójú dohányos, 21 volt dohányos (20 évnél régebben hagyták abba), 19 sosem dohányzó, és 41 COPD-s beteg (FEV<sub>1</sub> = 38 ± 11%) adatait hasonlították össze. Az életminőséget a légzési állapot felmérésére alkalmas, 50 kérdést tartalmazó (legfontosabbak: köhögés és/vagy köpetürítés volt-e az utolsó évben, légzésfunkció értékek és a 6 perces sétatávolság – 6MWD) kérdőív (SGRQ) segítségével mérték fel. A teljes SGRQ pontszám szignifikánsan rosszabb volt az aktív dohányosoknál, mint a már, illetve a soha sem dohányzó körében, de mint várható volt, COPD-szek között volt a legrosszabb. A jelenlegi és volt dohányosok közötti különbség szignifikánsan összefüggött az évek során elszívott cigarettamennyiséggel, de független volt a légzésfunkció értékektől, illetve a terhelhetőségi paraméterektől. Ha az értékelésnél a köhögést és a köpetürítést nem vették figyelembe, akkor az aktív és a volt dohányosok közötti különbség nem volt kimutatható.

Adataik alapján megállapítják, hogy az aktív és a volt dohányosok, illetve a sosem dohányzó életminőségért nem csupán a légzésfunkció változások a felelősek. Ha a dohányos köhög és köpete van, akkor állapota romlik, a rosszabbodás mértéke pedig összefügg az élet folyamán elszívott cigarettamennyiséggel. Így először bizonyították, hogy a köhögés és köpetürítés a tüdő állapotának romlásától függetlenül is negatívan hat az életminőségre. Tehát a dohányzás elhagyása nem csak azért fontos, mert a légzésfunkció javul, hanem azért is, mert a köhögés és köpetürítés csökkenése az egészségi állapotot is előnyösen befolyásolja.

*Károlyi Alice dr.*

**Légutak gyulladása és a krónikus obstruktív légzőszervi betegség. Eosinophil és neutrophil interakciók.** Pettersen, C. A. és mtsa (Adler, K. B. College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough St. Raleigh, NC 27606, USA): *Chest*, 2002, 121, 142S-150S.

A gyulladás a vascularizált szövetek válaszképzése mikrobás fertőzés és sejt-, vagy szöveti károsodás esetén. A gyulladások legfontosabb sejtmediátorai a neutrophil sejtek. Normális körülmények között a neutrophilek eliminálják az exogén és endogén ártalmakat phagocytosis, továbbá citotoxikus mediátorok és proteázok segítségével. Ez a védekező mechanizmus a gyulladással sejtek azon képességén alapszik, hogy a véráramból átjutnak a normálisan nem átjárható endothelialis barrieren a károsodás helyére.

A neutrophilek kötődését és érfal melletti mozgását a transzmembrán glikoproteinekhez (szelektinek) való reverzibilis kötődés szabályozza. A megfelelő ingerre megjelenő adhéziós molekulák hatására a keringő neutrophilek szorosan kötődnek az endothelialis sejtekhez, és a véráramból a sérülés helyére jutnak. Az adhéziós molekulákat nem csak a külső szennyeződés, hanem az endothelialis és epithelialis tényezők is szabályozzák. A lipidmediátorok (prostaglandinok, leukotriének stb.) és a légúti endothelialis sejtekből származó citokinek hatására neutrophil infiltráció és elasztázfelszabadulás következik be. A gyulladás és a légúti epithelialis sejtekből, különböző behatások következtében felszaporodó lipidmediátorok (prostaglandinok, leukotriének stb.) hatására további mediátorok szabadulnak fel, és megváltozik a vascularis és epithelialis permeabilitás. Normális körülmények között a légúti epithelialis sejtek többféle és jelentős mennyiségű citokint (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF) tartalmaznak, gyulladás esetén ezek expressziója fokozódik, és ez elősegíti, hogy a gyulladással sejtek a sérülés helyére jussanak.

Számos vizsgálat szerint a légúti obstrukció patofiziológiájában és az obstrukció súlyosságában fontos szerepe van az IL-8-nak. Krónikus obstruktív légzőszervi betegségben (COPD) szenvedő betegek provokált köpetében szignifikánsan nő az IL-8, TNF- $\alpha$  és a neutrophilek aránya az egészséges dohányos, illetve nem dohányos kontrollokhoz képest. A neutrophilek aránya az obstrukció mértékével, a köpet mennyiségével és a dohányzási anamnézissel összefü-

gésben emelkedik. A háttérben zajló folyamatok következtében nő a citokinek és a mediátorok expressziója.

A légúti epithelialis sejtek barrieret képeznek, és enzimek, valamint mediátorok termelésével jelentős szerepet játszanak a normális légúti homeosztázis fenntartásában. Ugyanakkor a légúti vírusok legfontosabb gázdasejtjei, amelyek a vírus behatolása után azonnal proinflammatorikus mediátorokat termelnek, ezek hatására nő a vascularis permeabilitás, az oedema, az obstrukció és a nyáktermelés. A gyulladással folyamat hasonlóan alakul ki bakteriális fertőzés esetén is. Valószínű, hogy enzimek hatására nő a nyáktermelés, a fokozódó mucociliaris clearance és/vagy expectoratio révén a légutak megtisztulnak.

Igen fontos a légúti gyulladásokban szereplő folyamatok részletes ismerete, bár a gyulladáscsökkentésnél ma még ellenőrizzük a kóros folyamat helyére történő neutrophil áramlást. Feltételezhető, hogy a történések jobb megismerésének a későbbiekben terápiás következménye is lesz.

*Károlyi Alice dr.*

## Urológia

**Hypertriglyceridaemia okozta másodlagos priapismus.** Gerstenbluth, R. E. és mtsai (Dept. of Urol., Univ. Hosp. of Cleveland, Case Western Reserve Univ. School of Med., Cleveland, Ohio, USA): *J. Urol.*, 2003, 169, 1088.

A priapismusért leginkább a sarlósejtes megbetegedést, a kokainabusust, különféle rosszindulatú hematológiai betegségeket, penismetastasisokat, traumákat vagy az erectilis diszfunkció miatt adott intracavernosus injekciókat teszik felelőssé, és több szájon át szedhető gyógyszert is említettek. Mindezekben túlmenően idiopathiásnak mondott priapismusok is előfordulnak. Ez utóbbiak számának csökkentéséhez szolgálnak a szerzők adalékkal akkor, amikor saját betegük esetében a háttérben hypertriglyceridaemiát fedeztek fel.

A 33 éves néger férfi diabeteses diétával is uralható volt. Azzal jelentkezett a szerzők intézetében, hogy mindenféle szexuális stimuláció nélkül 18 óras merevése volt. A fentebb említett és priapismussal járó okokat a beteg tagadta, azt viszont bevallotta, hogy időnként marihuánát szokott fogyasztani és néha erősebben alkoholyál. 3 hónappal korábban 8 óras merevése volt, ez spontán oldódott.

Vizsgálata során klasszikus elfolyási akadállyal járó priapismust találtak, és a sorra elvégzett vizsgálatok eredménye mind a normális határon belüli tartományba estek, éhomi vércukorszintje 109 mg/dl (6,05 mmol/l) volt. A vizelet toxikológiai vizsgálata cannabinoidokra pozitív volt. Feltűnt, hogy a vérvétel során a tubusban a vér fölött sűrű fehér rétegezést láttak. Az ekkor megvizsgált trigliceridszint 2041 mg/dl volt (közel 50-szerese a normális értéknek). A máj- és vesefunkciós vizsgálatok eredménye negatív volt.

Kezelésként 250–500 g phenylephrin többszörös intracavernosus injekciója történt, ezenkívül cavernosus aspiráció és sóoldattal átöblítés. A corpus cavernosumból eltávolított vér ugyanúgy zsírosan rétegződött, mint a laboratóriumi vizsgálatra vett vér. Endokrinológiai konzultálás során gemfibrozil adását kezdték, megelőzően a szérumszterin-szintet is meghatározták, ez is több, mint 170 mg/dl-rel haladta meg a normális értéket. A gemfibrozil terápia során az ismételt trigliceridszint lassú csökkenést mutatott, az utolsó ellenőrzött érték 856 mg/dl volt.

A beteg hypertriglyceridaemia okozta másodlagos priapismus nem parenteralis terápia eredményeként jött létre, ilyenformán az irodalomban elsőnek számít a priapismus „idiopathiás” formáinak csökkentését tekintve.

*Iványi János dr.*

**Kisgyermek első lázas húgyzervi infekciója után végzett kérváltó vizsgálatok.** Hoberman, A., Charron, M., Hickey, R. W. és mtsai (Children's Hospital of Pittsburgh, 3705 5th Ave Pittsburgh, PA 15213-2583, USA, e-mail: hoberman@chp.edu): *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 195.

Általánosan elfogadott és az Egyesült Államokban módszertani levéllel is ajánlott, hogy a fiatal, 2–24 hónapos korú gyermekek első lázas húgyzervi infekciója után radiológiai vizsgálatok, pl. hasi ultrahangvizsgálat (UH) és mictiós cisztográfia (MCU) történjen az urológiai rendellenességek kiszűrésére. Rutinszerű az izotópnográfia is e gyermekekben a vesekárosodás felmérésére. A vizsgálatok gyakorlati értékének felmérésére azonban prospektív tanulmány eddig még nem készült, így nem lehet tudni, hogy ezek eredménye valóban befolyásolja-e a gyógyulást, van-e tehát klinikai jelentőségük. Az alábbi, több száz gyermekben végzendő vizs-

gálatba eredendően a húgyszervi infekció random megválasztott, orális/parenterális antibiotikus kezelésének hatékonyságát kutatva vontak be 421, 2 hónap – 2 év közötti korú gyermeket 3 város (Pittsburgh, Columbus, Boston) gyermekgyógyászati intézményeiben. A jelen prospektív tanulmány a betegek kórlefordása és a fenti radiológiai vizsgálatok összefüggését elemzi. A húgyszervi infekció kritériumai voltak: 38,3 °C vagy magasabb testhőmérséklet, pyuria és szignifikáns bakteriuria. UH- és vese izotópreográfiás (DMSA) vizsgálatra 48 órán belül, MCU-ra 1 hónappal a diagnózis felállítása után került sor. Kontroll DMSA 6 hónap múlva történt. 309 csecsemő és kisdéd adatai voltak értékelhetőek.

Az UH 272-ben (88%) ép húgyszerveket mutatott; enyhe vagy súlyosabb fokú húgyszervi üregi tágulat 33-ban (10,7%), ezek közül hydro-nephrosis 2-ben volt észlelhető. Az első DMSA a gyermekek 61%-ában az akut pyelonephritist megfelelő eltérést jelzett, kontroll DMSA 9,5%-ban talált vesekárosodásra utaló fibroticus heget. MCU 302 gyermekben történt, 185-ben vesicoureteralis reflux (VUR) nélkül, 117-ben (39%) VUR-al (I. fokú 25, II. fokú 42, III. fokú 45, IV. fokú 5 gyerekben). Tehát 96%-ban I–III. fokú volt a VUR. Az UH és MCU egybevetéséből kiderült, hogy a VUR részaránya csaknem azonos volt mind a tágulat, mind a tágulat nélküli üregszervekben (12/30, illetve 107/272), de a III. és IV. fokú VUR inkább társult üregi tágulattal. Az eredmények értékelésében a szerzők megállapítják, hogy a vizsgált képkalkotó eljárásoknak – a közfelfogással ellentétben – igen csekély kihatásuk volt a gyógyításra. Az UH kiszorította az intravénás urográfiát (IVP), ugyanakkor az obstrukciók konzekvens kimutatásában kevésbé szenzitív, mint az IVP. A VUR diagnosztikájában az UH nem használható. Az UH a terápiát a vizsgált gyermekek kevesebb mint 1%-ában befolyásolta. Ezért teljesen felesleges az UH az első lázas húgyszervi infekció miatt kezelt olyan kisgyermekben, akikben a magzati életben (32–36. hét) gyakorlott szakember UH-val ép húgyszerveket igazolt. Elterjedt felfogás, hogy az RMCU azért is indokolt, mert ha VUR igazolódik, tartós kemoprofilaxis szükséges. Újabb vélemények a kemoprofilaxis hatásosságát megkérdőjelezzik – nem bizonyított, hogy a pyelonephritis kialakulását vagy progresszióját a tartós gyógyszeres kezelés képes meggátolni. De amíg erre vonatkozó, placeboval kontrollált, hiteles tanulmány nem

születik, az RMCU továbbra is ajánlott. Pyelonephritisen átesett gyermekek igen szoros gondozása, vizeletvizsgálata/tenyésztése a DMSA-t feleslegessé teheti.

[Ref.: A közleményben foglaltakkal kapcsolatosan 3 kérdés vetődik fel:

1. Valóban felesleges-e az UH? Saját tapasztalatunk és mások közlése szerint is a postnatalis UH számos olyan húgyszervi fejlődési rendellenességet tud kiszűrni, mely antenatalisan rejtve maradt. (Akár gyakorlott szakember végezte az iu. vizsgálatot, akár más. Ugyanakkor Magyarországon még távolinak tűnik az elvárás, hogy a magzati UH olyan centrumban történjen, ahol minden, a vizsgálatot végző orvos magas színvonalon ért az UH-hoz és járatos egyúttal az urológiai fejlődési rendellenességek terén.) Sok esetben a rendellenesség, pl. stenosis következménye: az üregi tágulat csak a szülés után néhány hónappal manifesztálódik, amikor az addigi egyensúlyi állapot dekompenzáltá válik. Mi széles körben propagáljuk, hogy minden egyes csecsemőben élte első 6 hónapjában hasi UH történjen. Ha pedig panaszmentes gyermeknek az UH-t szűrővizsgálatként javasoljuk, még inkább ajánljuk húgyszervi infekció kapcsán! A vizsgálat nem invazív, és az ennek segítségével időben elvégezhető, sikeres műtét az egyén egész életére kedvező kihatással lehet. Az 1%-os találati arány itt magas számnak számít – 1000 vizsgálat után 10 betegben lehet az egészséget műtéttel helyreállítani.

2. Kóros UH indikációja-e RMCU-nak? Nagyszámú közlés áll rendelkezésre a közelműltből, hogy az UH-lelet nem korrelál VUR jelenlétével vagy hiányával, sem az iu., sem a postnatalisan detektált üregi tágulatok esetén. Az RMCU-t tehát nem az UH indikálja, hanem az összes rendelkezésre álló (klinikai, radiológiai, laboratóriumi stb.) lelet alapján az orvos mérlegelésének függvénye a további vizsgálat indikációja.

3. Kisgyermek első lázas húgyszervi infekciója után RMCU indokolt-e? Mint a fentiekből kitűnik, 61%-ban biztosan felesleges, további 22%-ban (I. és II. fokú VUR) is feltehetően az. Nem tárgya a közlésnek, de fontos lenne ismertetni, hogy pl. I–III. fokú VUR-os gyermekek közül hányban szűnik meg a VUR 1–2 év alatt (műtét nélkül, sőt sokszor bármilyen kezelés nélkül), illetve hány százalékuk az, akiben semmilyen maradandó vesekárosodás nincs. A húgyszervi gyulladás VUR-os gyermekek között valóban gyakoribb, de az állítás fordítva is igaz: a gyulladás következtében – szerencsére legtöbbször átmenetileg – reflux alakul ki. A VUR megszűnése ezekben a gyermekekben bekövetkezik 1 hónapnál hosszabb idő múlva is. Összegezve, a gyermekek 83%-ában az RMCU megkérdőjelezhető. A vizsgálatot, illetve a katéterezést nem szá-

bad ártalmatlan és veszélytelen eljárásnak tekinteni – a szövődmények lehetősége, azok gyakorisága publikált. Ha a VUR vizsgálatát katéter használata nélkül végeznék (erre többféle mód is létezik), kevésbé kiélezett kérdéssről lenne szó. Elismerve azt, hogy az algoritmusokra sokszor szükség lehet a kivizsgálásban, protokollokra a gyógyításban (pl. rosszindulatú daganatos betegségek), hangsúlyozni kell, hogy az algoritmus az orvosi gondolkodást nem helyettesítheti. A tárgyalt betegségben az algoritmusnál fontosabbnak tűnik a pyelonephritis után a gyermek igen szoros gondozása, és egyénre szabott ellátása. Más elbírálás alá esik az a kisdéd, akinek életében egyetlen egyszer volt akut pyelonephritise, a kezelésre néhány nap alatt tünet- és panaszmentessé válik, az UH és DMSA ép viszonyokat mutat, és ezt követően a gondozás során soha semmilyen eltérést nem tud az orvos kimutatni, és megint más alá az, akiben mind az UH, mind a DMSA kórjelző, és visszatérő gondokkal küszködik. Az UH nem invazív, semmiféle hátránnyal sem járó eljárás, az RMCU-val ellentétben. Az RMCU-t gépiesen propagáló algoritmus már a „bizonyítékokon alapuló orvoslást” is kihívta maga ellen.]

Merksz Miklós dr.

**Súlyos szövődémmel járó prostatamasszázs.** Buse, S. és mtsai (Klin. für Urol., Kantonsspital, Rorschacherstr. 95, CH-9007 St. Gallen, Svájc): Urologie (A), 2003, 42, 78-79.

A prostatitis elég gyakori urológiai megbetegedés, idült formájában a masszázskelés bevetett eljárás. Ezt a beavatkozást azonban heveny gyulladással esetekben tilos alkalmazni.

A szerzők beteget irritáló vizelet panaszokkal jelentkezett orvosánál, aki idült prostatitist gondolva prostata-masszázszt végzett. Néhány órával a masszázst után a beteget a szerzők intézetébe szállították rendkívül erős alhasi fájdalmak miatt. A láztalan és keringés szempontjából stabil betegnél ultrahangvizsgálattal a kismedencében 10 × 10 cm nagyságú térszűkítő folyamatot találtak. A hasi-medencei CT-vizsgálat periprostaticusan bevezésre utaló jeleket mutatott, melyeket nem lehetett elkülöníteni a környező szövetektől. Transurethralis katétert helyeztek be, és szigorú ágynyugalom mellett ciprofloxacinnal antibiotikumot adtak. A haematoma ismételt ultrahangvizsgálattal sem mutatott változást még 6 nap múlva sem, s ez arra utalt, hogy a betegnek elhúzódó vérzése van. Szerencsére anaemia nem alakult ki, ezért transzfúzióra nem volt szükség. Időközben

perianalisan és a scrotumra is ráterjedően a haematoma fokozódását figyelték meg.

A kezelés 8. napján hirtelen légzéssel összefüggő mellkasi fájdalmak léptek fel, és tüdőembolia tipikus képe alakult ki. Napi 10 000 E heparin adását kezdték, ezt óvatosan megemelték, és a beteg állapota lassan javult, a látható és a CT-vel is igazolt haematoma visszafejlődött, a katétert is el lehetett távolítani, vizeletretenció nem volt. További ciprofloxacin medikáció mellett orális antikoagulálás javaslatával bocsátották el a páciens, lényegesen jobb állapotban.

Elképzelhető, hogy a prostata-masszázs idején a betegnek heveny, s nem idült prostatitise volt, és az elvégzett masszázsszerűen módon a kialakult szövődményekhez vezetett.

*Iványi János dr.*

## Vírushepatitis

**Krónikus hepatitis C-vírus-infekció: mindig kezelni! – Ellenvélemény.**

Blum, H. E. (Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II Hugstetter Straße 55 79105 Freiburg, Németország e-mail: heblum@ukl.uni-freiburg.de): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 1841.

A HCV-specifikus antivirális terápia a pegilált vagy pegilálatlan interferon- $\alpha$  és ribavirin kombinációján alapszik. A terápiás indikációt azonban minden esetben gondosan vizsgálni kell.

A normális GOT/GPT értékekkel rendelkező betegeket igazolt HCV-in-

fekció ellenére sem kell antivirális kezelésben részesíteni. Ezen betegeknél a fertőzés spontán lefolyása általában kedvező. Másrészt a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak, jórészt elavult, interferon- $\alpha$  monoterápiás közleményeken alapulnak. Ezért ilyen betegeket csak minősített klinikai tanulmányok keretében ajánlatos kezelni.

A krónikus C-hepatitis antivirális terápiájának indikációja nem adható meg általánosságban, hanem minden egyes esetben gondosan kell vizsgálni. A fő irányadó szempontok:

Ellenjavallatok: Interferon- $\alpha$  esetében: Child B vagy C stádiumú dekompenzált májcirrhosis, autoimmun hepatitis vagy egyéb autoimmun megbetegedés, endogén vagy exogén immunosuppresszió, ismert depresszió vagy egyéb súlyos pszichés megbetegedés, epilepszia, 50 000/ $\mu$ l alatti trombocytaszám, 2000/ $\mu$ l alatti leukocytaszám, súlyos komorbid állapot, pl. a prognózist meghatározó malignus betegség vagy terhesség. A ribavirin kontraindikációi kifejezettek, ilyen a befolyásolhatatlan anaemia, illetve, ha nem biztosítható foga-mzástáplálás a kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig.

Igazolt, klinikailag jelentős májbetegség: A krónikus C-hepatitisre jellemző, hogy a szövettani gyulladással aktivitás kiterjedtsége („grading”) és a fibrosis mértéke („staging”) a klinikai-kémiai leletekkel nem jól korrelál. Ezért a máj szövettani vizsgálatának jelentős szerepe van. Gyulladásos jelek és fibrosis hiányában, vagy minimális jelenlétük esetén antivirális terápia aktuálisan nem indokolt, várakozó álláspontba helyezkedhetünk, különös tekintettel az új, egyelőre

csakúgy klinikai tanulmányok keretében hozzáférhető antivirális szerekre. Mindezek a megfontolások fokozottan érvényesek a HCV1 genotípusú, az idősebb (60 év feletti) és a klinikailag jelentős kísérőbetegségben szenvedő betegek esetére.

A kivárási gyakran megengedhető: a krónikus HCV-infekciónak számos retro- és prospektív tanulmány által dokumentált, rendszerint lassú progressziójából fakadóan, az azonnali vírusellenes kezelés, különösen a régóta fennálló fertőzések esetében, többnyire nem szükséges. Gyakran ésszerű a szükséges kooperáció szempontjából is, hogy előbb 3–6 havonkénti kontrollok során követjük a betegség természetes menetét, majd esetleg kb. 2 év elteltével megismételjük a májbiopsziát, és progresszió igazolódása esetén győződünk meg magunk és a beteg egyaránt a vírusellenes kezelés, valamint a vele járó mellékhatások elfogadásának szükségességéről.

Gyakorlati összegzés: a krónikus C-hepatitis diagnózisa (emelkedett GOT/GPT, anti-HCV és HCV RNS pozitívítás) nem mindig prognózmeghatározó a betegek számára, ezért nem jelenti általánosan vírusellenes kezelés javallatát. A beteg érdekét szolgáló indikáció az antivirális terápia tekintetében sokkal inkább azt követeli meg, hogy gondosan mérlegeljünk olyan különböző szempontokat (kontraindikációk, életkor, klinikai állapot, a hepatitis várható progressziója, előrehaladott és/vagy progresszív hepatopathia szövettani jelei), melyek adott esetben veszély nélkül lehetővé teszik a beteg számára a várakozást.

*Pakodi Ferenc dr.*

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

**Hozzászólás a „Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban” című szöveghez**

*T. Szerkesztőség!* Érdeklődéssel olvastam *Miltényi dr. és mtsai* cikkét a Heti-lap 143. évfolyam 48. számában, amely egy Hodgkin-kóros betegükben kialakult pericardialis folyadékgyülem esetét ismerteti. Néhány kérdés, úgy érzem, további tisztázásra szorul.

A szerzők az eset ismertetése során a következőt írják: „1999 januárjában a *panaszmentes betegnél*... pericardialis folyadékgyülem volt észlelhető, mely tamponáddal fenyegetett.” (kiemelés tőlem). Mivel a pericardialis tamponád súlyos tünetekkel járó klinikai diagnózis, panaszmentes betegnek terápiás pericardiocentesist igénylő, fenyegető tamponádja nemigen lehet. A leírtak alapján nem világos, hogy miből következtek erre a diagnó-

zisra. Érthető lenne, ha a pericardiocentesist diagnosztikus célból végezték volna, bár, ahogy maguk is írják, a későbbi pericardialis betegség besugárzás után nem ritka, ez esetben, mivel a beteg viszonylag magas besugárzási dózisban részesült és a mellkasi CT-vizsgálat már 1995-ben mediastinalis (?) fibrosist mutatott ki, ezért a pericardialis folyadékgyülem legvalószínűbb oka a besugárzás lehetett. Amennyiben a betegnek sem

a laboratóriumi leleteiből, sem a pericardialis folyadékából nem igazolódott egyértelműen más diagnózis, nem látszik indokoltnak az empirikusan indított gyógyszeres kezelések sora, és a pericardium műtéti eltávolítása sem. Mivel a besugárzás által okozott szívbetegség (radiation-induced heart disease – RIHD) harmadik stádiumában az érintett szövetekben irreverzibilis hegesedés, fibrosis alakul ki (1), a folyadék újratermelődése sem meglepő, de a beteg panaszmentessége esetén semmiféle terápiás beavatkozás nem szükséges. Amennyiben a krónikus pericardialis folyadékgyülem esetében mégis felmerül, hogy tamponád veszélye fenyeget, *Applefeld* (2) javaslata alapján szívkatéterezés során végzett folyadékterhelés segítségével ez a kérdés általában eldönthető.

A leírtak alapján úgy vélem, az sem állítható, hogy a betegnek constrictiv pericarditise lett volna, ez a diagnózis ugyanis szintén kizárólag súlyos klinikai tünetek esetén állítható fel, akár csak a pericardialis tamponádé, viszont általában nem jár a cikkben említett, viszonylag nagy mennyiségű folyadékgyülemmel. Ilyen esetekben a besugárzás következtében a pericardium szinte „rásül” a myocardiumra, amely maga is gyakran hegesedik, így a RIHD-nek ez a legrosszabb prognózisú, klinikailag általában súlyos, refrakter keringési elégtelenséggel járó formája (3). Ilyen tünetek nélkül, kizárólag a szövettani vizsgálat alapján csak a pericardium hegesedését lehet megállapítani. Kétségtelen, hogy leírták kevert constrictiv-effusiv pericardialis szövödmény előfordulását is.

Az eset leírása alapján betegüknek véleményem szerint besugárzás okozta krónikus pericardialis folyadékgyüleme lehetett, amely szintén a pericardium fibrosisa talaján alakul ki, de krónikus jellege miatt általában tünetmentes marad, és megfigyelésen túl további beavatkozást nem igényel.

Másik megjegyzésem a RIHD patomechanizmusával kapcsolatos, amely nem annyira ismeretlen már, mint ahogyan egy 1984-ből származó esettanulmányt idézve azt a cikkben említik. *Stewart* és *Fajardo* (3, 4), valamint *Rodemann* (1) munkássága fényt derített az RIHD akut gyulladásos stádiumában és a latens időszakot követő, fibrosissal járó krónikus stádiumban zajló celluláris és humorális folyamatok többségére.

**IRODALOM:** 1. *Rodemann, H. P., Bamberg, M.*: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother. Oncol.*, 1995, 35, 83-90. – 2. *Applefeld, M. M.*: Radiation-induced cardiac disease (letter to the editor). *Am. He-*

*art J.*, 1996, 131, 1235-1236. – 3. *Stewart, J. R., Fajardo, L. F.*: Radiation-induced heart disease: an update. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1984, 27, 173-194. – 4. *Stewart, J. R., Fajardo, L. F., Gillette, S. M. és mtsa.*: Radiation injury to the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1205-1211.

*Gyenes Gábor dr.*

*T. Szerkesztőség!* Köszönettel vettük dr. Gyenes Gábor észrevételeit „Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban” című közleményünkkel kapcsolatban. Megtiszteltetésnek érezzük és örülünk, hogy az Orvosi Hetilapot és közleményünket Kanadában is olvasták. Megjegyzéseire és kérdéseire ezúton válaszolunk.

Betegünknek nem volt pericardialis tamponádja, az echokardiográfiás vizsgálat olyan mértékű pericardialis folyadékot igazolt, mely terápia nélkül tamponádhoz vezethetett volna (echokardiográfia: 25–30 mm-es folyadék, mely a jobb szívfelét komprimálja), mivel ez a beteg követése során egy ellenőrző vizsgálat kapcsán derült ki, nem zárható ki, hogy panaszokat okozott volna. Az elindított gyógyszeres kezelés egyáltalán nem csökkentette a folyadék mennyiségét, ezért kényszerültünk pericardiocentesisre, és ez természetesen diagnosztikai célból is történt. Az első pericardiocentesinél 1200 ml, a másodiknál 1100 ml folyadék lebecsátása történt.

Gyakorlati szempontból egy vizsgálat negatívítása nem zárja ki biztonsággal egy lehetséges betegség jelenlétét, így a pericardialis folyadék háttérben – bár az első vizsgálatok negatívak voltak – az irradiáción kívül más etiológia is felmerült, és csak ezek kizárása és az utószimuláció után mondhattuk ki nagy valószínűséggel, hogy ez a mellkasi sugárkezelés késői szövödménye. Az *Applefeld* által leírt vizsgálat (szívkatéterezés során folyadékterhelés) nem volt kivitelezhető. A constrictiv pericarditis szövettani diagnózis volt, a klinikai kép inkább pericardialis fibrosisnak felelt meg folyadékgyülemmel. (Bár, mint Gyenes dr. is írta, leírták kevert constrictiv-effusiv pericardialis szövödményt). Az irodalmi kiegészítést köszönettel vettük.

*Miltényi Zsófia dr.*  
*Illés Árpád dr.*

### **Idézettség, idézetlenség**

*T. Szerkesztőség!* Érdeklődéssel olvastam *Jakó János* „Idézetlenségi index” című levelét (3). Az értékes és provo-

katív gondolatokban egyaránt bővelkedő levélből némi szomorúságot is kiéreztem, amelyre *Jakó dr.*-nak természetesen nincsen oka. Jómagam a levélíró személyesen nem ismerem, a hematológia és az orvosi matematika iránt pedig sohasem tanúsítottam kiemelkedő érdeklődést. *Jakó dr.*-nak azonban még az én (másfajta szakmai beállítottságú) memóriámban is van több emlékezetes írása. Idézettség ide, idézetlenség oda, nincs oka a borúlátásra: publicisztikájának hatása, nyoma, visszhangja van.

Levele föltehetően azért készített továbbgondolkozásra, mert az utóbbi években tanítómesteremmel, *Varró Vincével* mi is sokat beszélgettünk efféle kérdésekről, s írásban is foglalkoztunk a globalizálódó orvosi publicisztika arculatváltásával, a biomedicinális szakírás scientometriai, közléstechnikai és etikai szempontjaival (1, 2). Egyik ilyen témájú, Orvosi Hetilapban közreadott dolgozatunkban, a teljesség igénye nélkül, „idézési praktikák” alcímmel önálló szakaszt szenteltünk az idézéssel (és ennek mellőzésével) összefüggő rendellenességeknek (1). *Jakó dr.* egy új „scientometriai mutató”, az első olvasásra talán nemcsak számomra meglepő „idézetlenségi index” alkalmazását javasolva halad tovább ezen az izgalmas nyomvonalon (3). Szeretném lezögezni: egyáltalán nem neheztelenek rá, hogy hazai vonatkozásban átfogónak számító, széles körű és akadémiai szintű érdeklődést (*Vizi E.*, *Szilveszter*, *Jobst Kázmér*) is keltő, nem túl régi cikkeinket nyilván terjedelmi okból nem idézte. Az ugyanis a benyomásom, hogy a *Jakó dr.* említette „elvárható, de valami ok miatt mégis elmaradt hivatkozás” fogalomkörét a jelenlegi elektronikus és papír alapú „irodalmi özvívzben” (*Szabó T. Attila* kifejezése) egyre nehezebb meghatározni. A papír alapú és elektronikus folyóiratok és a bennük megjelenő közlemények száma ma már idehaza is olyan nagy, és olyan gyors ütemben növekszik (4, 6), hogy a dolgozat- és szemleírás egyik legkeservebb szakasza éppen a magyar nyelvű irodalmi hivatkozások kiválasztása. Mi is megkíséreltük definiálni az „elvárható idézés” fogalmát, messzemenően egyetértünk ugyanis azzal az (Orvosi Hetilap szerkesztőségétől nagyon régóta és következetesen képviselt) fölfogással, hogy a honi szaksajtóban megjelenő dolgozatokban helyénvaló, célszerű és illő idézni a taglalt témakör fontosabb magyar nyelvű irodalmi előzményeit. Így írtunk: „1. az utolsó tíz évben azonos témában megjelent írásokat illendő idézni (akár egyetértő, akár kritikai formá-



ban); 2. a »hazai első közlés« miatt fokozottan elvárható, hogy azt még akkor is citálják a szerzők, ha az tíz évnél régebben jelent meg (»ismerjük meg a hazai irodalmat«); 3. nézetünk szerint célszerű idézni a tárgyalat témakörben közreadott *legutolsó* hazai összefoglaló szemlét is" (1).

Az exponált témában mélyrehatóan jártas szerzőnek általánosságban szíve-joga kiválasztani, melyek legyenek a dolgozatában idézett közlemények. Félreértés ne essék: nem azt kívánom kifejezni, hogy az orvosi biológiai publikációk tömegének irracionális megsokszorozódása fölmenti a szemleírókat az alapvető fontosságú, új, eredeti megfigyelésről beszámoló ún. „kulcsreferenciák” idézésének „kötelezettsége” alól. Az ilyen adato(ka)t nem tartalmazó közlések megrostálásában azonban, éppen a dolgozatok óriási száma miatt, nem róható föl a lektor(ok) és a szerkesztőség hibájára, ha az adott témakörben rendszerint kiemelkedően járatos szerző(k) értékítéletére hagyatkozik. Alapos okunk van föltételezni, hogy az új évszázadban nemcsak az orvosi publicisztika arculatváltásával kell számolni, hanem azon belül „idézési szokásaink” megváltozásával is. Az orvosi publicisztika angol-amerikai uralma, tetszik, nem tetszik kihat a kézirat készítésének egyik kritikus mozzanatára, a szakmailag fontos irodalmi hivatkozások etikus kiválasztására is. Az „anglo-amerikanizáló fonokratikus globalizmus” (Ankerl Géza kifejezése) persze nem vezethet a hazai közlések idézésének teljes mellőzéséhez, s nézetem szerint ez az a pont, ahol Jakó dr.-nak „igaza van”.

Velem is sokszor előfordult, hogy dolgozatomat más szerzők nem idézték. Az idézés elmaradását megpróbáltam arra visszavezetni, hogy írásomnak az élenjáró nemzetközi közlések tükrében nem volt elég erős befolyása („impaktja”) ahhoz, hogy a friss publikációt összeállító szerző bevalogassa irodalmi hivatkozásai közé. Nem szeretném Jakó dr.-t soraimmal megbántani, csupán arra kívánom ráirányítani a figyelmet, hogy az „elvárható idézés” fogalma szubjektív, nem pontos, s a nyomtatott és elektronikus „irodalmi özönvízben” egyre viszonylagosabb.

Más szavakkal kifejezve: nem kérdőjelezhető meg a dolgozat írójának

vagy szerzőcsoportjának az a „döntési joga”, hogy meghatározza az irodalmi hivatkozások körét és rendjét. Ma már minden szakfolyóirat szerkesztőségének érthető és méltányolandó törekvése, hogy a hivatkozások számát, már csak terjedelmi okból is, ésszerű keretek közé szorítsa. Ez a megállapítás a magyar orvosi szaksajtó legnagyobb fórumára, az Orvosi Hetilapra is érvényes, amelynek szerkesztőségével, tréfásan szólva, évek óta „harcban állok”, közlésre bocsátott kéziratokat ugyanis nem ritkán a megengedtnél több irodalmi hivatkozással zárom le. A minél több citátum föltüntetésére irányuló törekvés egyik fő oka, hogy a szerző(k) számára fájdalmas feladat kiválasztani azt az ötven-hatvanat, amelynek felsorolásához a szerkesztőség végül is hozzájárul. Hiszen a szerző szemszögéből nézve „mindegyik citált irodalmi hivatkozás nagyon fontos”. A közelmúltban Csanádi Zoltánnal és Varró Andrással három különálló szemlét írtunk e folyóirat számára a pitvarregésről. A három *review* irodalomjegyzéke mindössze (!) kb. 200 tételből áll, amelyeket vajúdvá, csaknem 1200 földolgozott publikációból válogattunk ki. Hivatkozásaink között, noha az elmúlt negyedszázadban idehaza is számos értékes dolgozat jelent meg a ritmuszavarról (amelyeket ismerünk, olvastunk és archiválunk), alig van magyar nyelvű. Ennek oka, hogy az utóbbi öt-hat évben publikált, gyökeresen új adatokat tartalmazó angol-amerikai közlések száma olyan enormis, hogy a szűkre szabott keretbe a legnagyobb igyekezet ellenére sem „fértek be” hazai szerzők régebbi munkái. Az efféle „idézetlenség” hátterében tehát nem valódi vagy vélt szándékosság áll: egyszerűen arról van szó, hogy az orvostudomány rohamléptű fejlődése olyan nagy mennyiségű, csaknem kivétel nélkül az angolszász szaksajtóban publikált új eredményhez vezet(ett), hogy ezek említése és idézése miatt a jobbadán reprodukív és/vagy nehezebben hozzáférhető hazai közlemények kimaradnak az idézettek sorából.

A *Magyar orvosi bibliográfiának* az Országos Egészségügyi Információs Intézet és Könyvtár honlapján ([www.medinfo.hu](http://www.medinfo.hu)) elérhető, kb. 50 ezer tételt tartalmazó elektronikus adattárában 1990-től kereshető a ha-

zai szakirodalom (5). Hazai tudományos szakbibliográfia az 1957 óta magyarul, 1961 óta angolul is kiadott *Magyar orvosi bibliográfia* (*Hungarian Medical Bibliography*) formájában régóta rendelkezésre áll, ez azonban nem változtat azon, hogy a korábbi évtizedek magyar orvosi irodalmát és az ott megbújó potenciális idézeteket csak a folyóiratok egyéni átnézésével lehet fölkeresni. Mi tagadás, a manuális irodalomkeresést ma, az elektronikus kommunikáció (6) korában, a szakírók és az informatikus szakkönyvtárosok egyaránt elavultnak tartják, és egyre ritkábban, fanyalagva végzik. Az irodalomkutatás módszerei gyökeresen átalakultak, és ez befolyásolja az irodalomjegyzékek összeállításának mikéntjét. Igaz ez annak ellenére, hogy az egyik legismertebb adatbázis, a *PubMed/MEDLINE* is csupán az 1966 után angolul közzétett biomedicinális publikációkat veszi számba. Az 1958–66 közötti időszak cikkei tartalmazó *OLD-MEDLINE* (1958–1965) létezéséről én is csak nemrég, *McLellan* írásából szereztem tudomást (4). Az elmondottakból következik, hogy például a szegedi Hetényi-klinikán az ötvenes évek első felében emberen és kutyán végzett szívkatéteres kutatómunka nagyszámú angol és magyar nyelvű dolgozatban bemutatott, ráadásul meglepően időtálló eredményei csak úgy hozzáférhetőek, ha a *British Heart Journal*, a *Magyar belorvosi archívum* és más folyóiratok akkor megjelent köteteit „archaikus” módon, a számítógép klaviatúráját félretelva, kikerestjük és föllapozzuk.

**IRODALOM:** 1. *Fazekas T., Varró V.*: Scientometriás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2025–2031. – 2. *Fazekas T., Varró V.*: A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység. Etikai és technikai kérdések. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2493–2499. – 3. *Jakó J.*: „Idézetlenségi index”. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 638. – 4. *McLellan, F.*: 1966 and all that – when is literature search done? *Lancet*, 2001, 358, 646. – 5. *Szekeress Zs.*: A Magyar Orvosi Bibliográfia (MOB) helyzete és jelentősége a hazai szakirodalmi tájékoztatásban. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2001, 6, 137–142. – 6. *Vasas L., Herszel I.-né.*: Elektronikus kommunikáció az orvostudományban. *Orvosképzés*, 2002, 77, 226–236.

*Fazekas Tamás dr.*

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett,  
hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést.”

*Szkrjabin*

## HÍREK

Az **V. Nemzetközi Danubius Kongresszus** közösen kerül megrendezésre a **Magyar Arc-Állcsont és Szájsebészeti Társaság VIII. Nemzeti Kongresszusával**.

Időpont:

2004. április 29 – május 1.

Helyszín:

Congress Park Hotel Flamenco

Jelentkezési határidő:

2004. január 15.

Szervező:

Dr. Szabó György egyetemi tanár

Tel/fax: 266-0456

E-mail: szabo@szajseb.sote.hu

### Felhívás

Az **I. és II. Gyermekklinika** szervezésében 2004-ben is megrendezzük a „Szemelvények a gyermekgyógyászatból” című 3 hetes, *csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsgára felkészítő tanfolyamunkat*.

A tanfolyam évente egyszer (ősszel nem) kerül megrendezésre.

A tanfolyam időpontja:

2004. február 2–20.

Helye: Semmelweis Egyetem

I. Gyermekklinika Koós Aurél terem

Budapest VIII., Bókay J. u. 53. II. em.

A jelentkezéseket a tanfolyamszervező, Prof. Dr. Reusz György várja.

E-mail: reusz@gyer1.sote.hu

Ügyintéző: Poós Gergelyné, Tímea

E-mail: poostimi@gyer1.sote.hu

Levél cím: I. Gyermekklinika

1083 Budapest Bókay János u. 53.

Telefon: (06-1) 334-3186/2611

Fax: (06-1) 303-6077

Jelentkezési határidő:

2004. január 9.

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Tulassay Tivadar

### A Fodor József Országos Közegészségügyi Központ – OKBI

*Alkalmazott Toxikológiai Osztály laboratóriuma* olyan mérőműszerrel rendelkezik, (**Photochem**) amely alkalmas lipidoldékony vegyületek és vízoldható anyagok (vér, vérplazma stb.) szabadgyök meghatározására. Felkérés alapján rövid időn belül tudunk teljesíteni antioxidáns kapacitás mérésére vonatkozó megbízást.

Információ:

Kasziba Károlyné osztályvezető

Tel: (06-1) 476-1100/2357

Fax: (06-1) 476-1227

E-mail:

kaszibak.okbi@antsz.gov.hu

### Meghívó

A **Magyar Szívsebészeti Társaság**, a **Debreceni Egyetem – OEC**, a **Kardiológiai Intézet** és a **Szívsebészeti Központ** tisztelettel meghívja az érdeklődőket a **2003. december 13-án (szombaton) 14 órakor** kezdődő, a **Szívsebészeti Központ II. Luca napi** és a **XX. hagyományos év végi tudományos ülésére**.

A tudományos ülés helye:

a II. klinikatelep előadóterme.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!

Prof. Dr. Édes István

Prof. Dr. Péterffy Árpád

A tudományos ülés után minden érdeklődőt szeretettel várunk a karácsonyfa körül, a Szívsebészeti Klinika halljában tartandó fogadáson.

Program

Bevezető

Prof. Dr. Péterffy Árpád

Szívsebészeti tevékenység Debrecenben, 2003-ban

Dr. Palotás Lehel, Dr. Miskolczi Szabolcs, Dr. Papp Csaba

Kétéves tapasztalatunk a heveny szívinfarktus primer PTCA kezelésével Debrecenben

Prof. Dr. Édes István, Dr. Csapó Kálmán,

Dr. Vajda Gusztáv, Dr. Kőszegi Zsolt, Dr.

Szűk Tibor, Dr. Szokol Miklós, Dr. Vaszily Miklós

Extracorporalis keringés nélkül végzett koszorúér-műtétek tapasztalatai az Országos Kardiológiai Intézetben

Prof. Dr. Horkay Ferenc

Koszorúerek teljes arteriális revascularisatioja hybrid módszerrel

Dr. Vajda Gusztáv, Prof. Dr. Édes István,

Dr. Herman Katalin, Dr. Szentkirályi István,

Prof. Dr. Péterffy Árpád

A szívűtetet követő diffúz mesenterialis ischaemia korszerű diagnózis és kezelése

Dr. Szerafin Tamás, Dr. Kollár József, Dr.

Dévényi Katalin, Dr. Horváth Géza, Dr.

Maros Tamás, Dr. Palotás Lehel, Dr. Szentgyörgyi Lajos, Prof. Dr. Péterffy Árpád

A kezek koszorúér-műtét előtti és utáni vizsgálata noninvasív módszerekkel

Dr. Garai Ildikó, Dr. Galajda Zoltán,

Kromplák Zsannett, Dr. Csiki Zoltán, Dr.

Szentmiklósi József, Prof. Dr. Galuska

László, Prof. Dr. Péterffy Árpád

Meg lehetett volna menteni Anna Lindh életét?

Prof. Dr. Péterffy Árpád

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet** [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára 2 fő belgyógyász* szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,

– magyar állampolgárság,

– MOK tagság igazolása.

– Közvetlen szakképzés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,

– erkölcsi bizonyítvány,

– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

– Kiemelt bérezés.

– Lakásbérleti díjtámogatás.

– Az állás azonnal betölthető.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató

főorvostól, (06-53) 351-761, illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól tel: (06-53) 351-761

**Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet** [2750 Nagykőrös, Fáskert

u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató

főorvosa pályázatot hirdet a *Rehabilitációs Osztály – Mozgásszervi részlegére 1 fő általános orvos*, vagy *neurológus*

vagy *sebész* alapképzettségű *szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása.

Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány,
- diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

- Kiemelt bérezés.
- Lakásbérleti díjtámogatás.
- Az állás azonnal betölthető.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató főorvostól (06-53) 351-761, illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól, tel: (06-53) 351-761

**A Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Kht.** (6400 Kiskunhalas, Dr. Monzpart L. u. 1.) felvételt hirdet *gyermekinfektológus, aneszteziológus, traumatológus és pszichiáter orvosi* állás azonnali betöltésére szakvizsgával rendelkező vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére.

Bérezés és lakásmegoldás megegyezés szerint.

A pályázatok benyújtását a fenti címre *Dr. Bodrogi Tibor* ügyvezető főigazgató részére kérjük.

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet első-sorban *belgyógyász, sebész, ideggyógyász* vagy *pszichiáter* szakvizsgával rendelkező orvos részére, *miskolci* telephelyre, *orvosszakértői* munkára.

Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.

Az állás azonnal betölthető.

Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint.

Érdeklődni:

*Ocskó Györgyné* humánpolitikai főosztályvezetőnél lehet a 462-6440-es telefonszámon.

A **Fővárosi Szent István Kórház** (1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.) főigazgatója pályázatot hirdet a *Vérelátó Osztályon donorkivizsgáló orvosi* állás betöltésére.

*Nyugdíjas* orvoskolléga is pályázhat (részmunkaidőben).

A pályázatot a fenti címre kérjük benyújtani.

A **Jávorszky Ödön Városi Kórház** (2600 Vác, Argenti Döme tér 1-3.)

igazgatója pályázatot hirdet *I. Kardiológiai Osztályára*

- *kardiológus másodfőorvos* (1 fő),  
- *kardiológia* vagy *belgyógyászati* szakvizsgával rendelkező *szakorvos* (1 fő) részére.

Pályázati feltételek:

- részletes szakmai önéletrajz,
- diploma, szakvizsgabizonyítvány hiteles másolata,
- OONY, MOK tagsági igazolások,
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Információ és pályázatok benyújtása:

*Dr. Kárteszi Márta* orvos-igazgató

Telefon: (06-27) 314-496

A **Városi Kórház Keszthely** (8360 Keszthely, Ady E. u. 2.) pályázatot hirdet *röntgen szakorvos* vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos részére. Hagyományos radiológia mellett ultrahangdiagnosztikai gyakorlattal rendelkezők előnyben.

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.

A pályázat benyújtását *Dr. Szenkovszky Adrienne* főigazgatónak címezve a fenti címre kérjük.

Érdeklődni a (06-83) 311-060/1100 telefonszámon lehet.

## OH-QUIZ

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

*Indoklások:*

CXL/1. D. A leírt esetben nincs gyanú pulmonalis emboliára, ezért tüdőszcintigráfia végzése nem látszik indokoltnak

CXL/2. B. A szívinfartus után kialakult bal kamrai aneurysma valószínű

CXL/3. A. Jelen esetben nifedipin adása nem jön szóba

CXL/4. D. Pulmonalis embolia gyanúja esetén terheléses EKG nem indokolt

CXL/5. A. Heparinkezelést kell végezni

CXL/6. E. Mindegyik felsorolt vizsgálat javasolt bacterialis endocarditis esetén

CXL/7. D. Akut balszívfél-elégtelenség

CXL/8. D. Iv. verapamil kivételével a felsoroltak adhatók

CXL/9. C. Endarteritis obliterans, Bürger-kór

CXL/10. B. A Bürger-kór az alsó végtag artériákat érinti leginkább

## CXLI. sorozat

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

- CXLI/1. Melyik szindróma lehet systemás lupus erythematosus (SLE) részjelensége?  
A. Thoracic outlet szindróma (TOS)  
B. Carpal tunnel szindróma  
C. Goodpasture-szindróma  
D. Raynaud-szindróma
- CXLI/2. A drasztikus antihypertensív terápia melyik akut kórkép kezelésében döntő fontosságú?  
A. aortadissectio  
B. arteriás embolisatio  
C. pulmonalis embolia  
D. agyi infactus
- CXLI/3. Melyik verőér szűkülete okozhat magas vérnyomást?  
A. a. iliaca  
B. a. mesenterica inferior  
C. a. coeliaca  
D. a. renalis
- CXLI/4. Raynaud-szindróma esetén melyik kórkép jöhet szóba, *KIVÉVE*?  
A. SLE  
B. scleroderma  
C. nyaki borda  
D. thyreoiditis
- CXLI/5. Felületes thrombophlebitisben javasolt  
A. antibiotikum  
B. heparin  
C. kumarin  
D. ágynyugalom  
E. gyulladáscsökkentő, rugalmas pólya, mobilizálás
- CXLI/6. A terhességi hypertonia kezelésére érvényes állítás:  
A. kerülni kell mindenféle gyógyszeres beavatkozást  
B. bármilyen antihypertensív szer nyugodtan adható  
C. az  $\alpha$ -methyldopa bizonyítottan nem okoz magzati ártalmat  
D. súlyos esetben is elegendő a sómegszorítás
- CXLI/7. Magas vérnyomás és hypokalaemia együttes előfordulása esetén mire kell gondolni leginkább, *KIVÉVE*:  
A. véletlen koincidencia lehet  
B. diuretikum-túladagolás  
C. Conn-szindróma  
D. krónikus pyelonephritis
- CXLI/8. 51 éves férfi két hónapja köhögésről panaszkodik. Tartósan szedett gyógyszerei közül ezt melyik okozhatja?  
A. theophyllin  
B. captopril  
C. kálium  
D. hypothiazid
- CXLI/9. 45 éves nőbeteg esetén felső légúti gyulladási tünetek, láz mellett a tüdőben kerek árnyék jelent meg. Vörösvértest-süllyedése 93 mm/ó. Mi lehet a diagnózis?  
A. AIDS  
B. SLE  
C. Wegener-granulomatosis  
D. mycoplasma pneumonia
- CXLI/10. Krónikus obstruktív tüdőbetegség gyanúja esetén a diagnózist leginkább alátámasztó vizsgálat?  
A. a tüdő auscultatiója  
B. mellkas-rtg.  
C. légzésfunkciós vizsgálat  
D. vérgázanalízis

A megfjtések beküldési határideje: 2003. december 15.

A megfjtések 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.

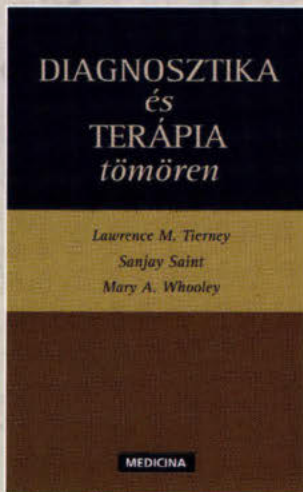
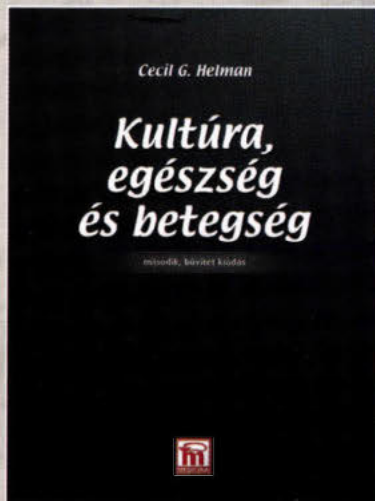
# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Cecil G. Helman

## Kultúra, egészség és betegség

A kultúra, egészség és betegség című könyv első kiadása óta a könyv terjedelme és népszerűsége is majdnem megkétszereződött. Angol kiadását, illetve különböző fordításait 37 országban használják orvostudományi egyetemeken és karokon, valamint a felsőfokú nővérképzésben. A súlyos, világméretű egészségügyi problémák – AIDS, tbc, malária, hasmenéses betegségek, alultápláltság, a szegénységgel, urbanizációval és túlnépesedéssel kapcsolatos társadalmi kihívások korában egyre szükségesebbé válik a globális, transzkulturális szemléletmód. Ma már létfontosságú, hogy legyen valamelyes rálátásunk a világ népességének sokféleségére, a népek kultúrájára, társadalmi berendezkedésére, egészséggel kapcsolatos hiedelmeire és gyakorlatára, valamint arra, hogy a nemzetközi egészségpolitika hogyan tudja megközelíteni ezt a sokféleséget. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az orvosi antropológia milyen fontos szerepet játszhat annak a készségnek az elsajátításában, mely révén az egészségi problémákat különböző kultúrák közegében elemezhetjük, megközelíthetjük és kezelhetjük. A szöveg jobb megértését számos illusztráció segíti.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



L. M. Tierney, S. Saint, M. A. Whooley

## Diagnosztika és terápia tömören

A Korszerű orvosi diagnosztika és terápia könyv szerkesztői állították össze a nagy könyvet részben kiegészítő, de önállóan is jól használható, kis terjedelemben sok ismeretet közlő zsebkönyvet.

Több mint 500 betegséget ismertetnek a könyvben, oldalanként egyet, részben szervrendszerenként, részben betegségcsoportok szerinti felsorolásban: a leggyakoribb belgyógyászati kórképek mellett helyet kapnak az ambuláns és a kórházi ellátáshoz szükséges egyéb szakterületek is.

Minden betegséget azonos módon tárgyalnak: diagnózis, differenciáldiagnózis, kezelés. Tévedésektől óvnak, illetve a tanulást segítik a lap alján található, az esetre jellemző, néha szellemes gyöngyszemek. Minden témához találunk irodalmi hivatkozást is.

A szerzők ajánlása szerint nélkülözhetetlen segítője az orvostanhallgatóknak, szakorvosjelölteknek, ápolóknak, asszisztenseknek és gyakorló orvosoknak is.

Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 532 oldal Bolti ár: 4980 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

# SIMVOR

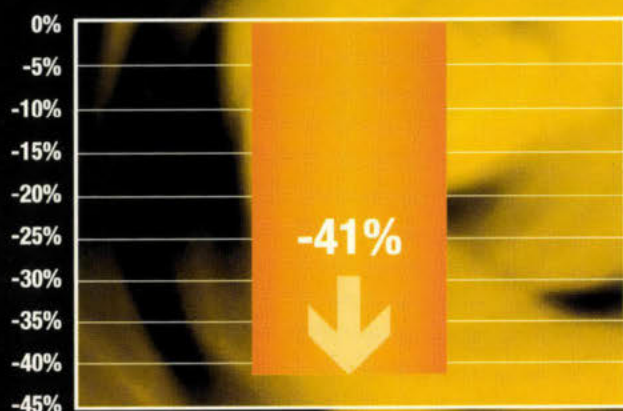
simvastatin

90%-OS  
TÁMOGATÁS

## ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg

LDL-koleszterinszint\*\*



Ft Tértítési díj\*



**A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK  
TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT\*\*\***

	TB támogatás	Tértítési díj
Simvor 40 mg filmtabletta 28x	4 667	518
Simvor 20 mg filmtabletta 28x	3 339	371
Simvor 10 mg filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.\*\*\*

HANBAXY



MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.  
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.  
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

\* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).  
 \*\* Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.  
 \*\*\* A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 50. szám

2003. december 14.

560 Ft

Wilson-kór 2003 .....	2451
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
Modern sebési lehetőségek a nagyfokú elhízás kezelésében .....	2459
<b>AKTUÁLIS KÉRDÉSEK</b>	
A kábult és a hibernált szívizomzat mai szemlélete .....	2465
<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>	
A von Willebrand-faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben .....	2471
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>	
Menopausalis homonterápia .....	2477
A felnőttkori heveny leukémiák kezelése .....	2479
<b>HORUS</b>	
Ötvenéves a ceglédi Toldy Ferenc Kórház Gyermeosztálya .....	2483
Alexander von Lichtenberg (1880–1949) .....	2485
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b> .....	2489
<b>KÖNYVISMERTETÉSEK</b> .....	2495
<b>HÍREK</b> .....	2496



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA





**AKTIL® DUO**

*otthonosan*



*a légúti fertőzések gyógyításában*

**Aktival aktívan!**



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 50. szám – 2003. december 14.



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., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sóttonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),  
P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Toronto), 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),  
A. Mogyorósi dr. (Richmond), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

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 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,  
negyedévre 6 000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 50. szám – 2003. december 14.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 14., 2003. Volume 144. No. 50.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Wilson-kór 2003 Szalay Ferenc dr.	2451	Wilson disease 2003 Szalay, F.	2451
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>		<b>CLINICAL STUDIES</b>	
Modern sebészi lehetőségek a nagyfokú elhízás kezelésében Bende János dr., Csiszár Miklós dr., Ursu Miklós dr.	2459	Modern surgical interventions in the treatment of morbid obesity Bende, J., Csiszár, M., Ursu, M.	2459
<b>AKTUÁLIS KÉRDÉSEK</b>		<b>ACTUEL QUESTIONS</b>	
A kábult és a hibernált szívizomzat mai szemlélete Simon Kornél dr., Czuriga István dr.	2465	Present conception of stunned and hibernating myocardium Simon, K., Czuriga, I.	2465
<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
A von Willebrand-faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben Horváth Beáta dr., Hegedüs Dalma dr., Szapáry László dr., Márton Zsolt dr., Alexy Tamás dr., Koltai Katalin dr., Gyevnár Zsuzsanna, Juricskay István dr., Tóth Kálmán dr., Késmárky Gábor dr.	2471	Investigation of von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in atherosclerotic patients Horváth, B., Hegedüs, D., Szapáry, L., Márton, Zs., Alexy, T., Koltai, K., Gyevnár, Zs., Juricskay, I., Tóth, K., Késmárky, G.	2471
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>		<b>EVERYDAY PRAXIS</b>	
Menopausális hormonterápia Tóth Károly Sándor dr.	2477	Hormone replacement therapy Tóth, K. S.	2477
A felnőttkori heveny leukémiák kezelése Borbényi Zita dr.	2479	Treatment of acute leukaemia of adulthood Borbényi, Z.	2479
<b>HORUS</b>		<b>HORUS</b>	
Ötvenéves a ceglédi Toldy Ferenc Kórház Gyermekosztálya Jójárt György dr., Jójárt Mária dr.	2483	The children's department of the „Toldy Ferenc Hospital” of Cegléd is 50 years old Jójárt, Gy., Jójárt, M.	2483
Alexander von Lichtenberg (1880–1949) Emed Alexander dr.	2485	Alexander von Lichtenberg (1880–1949) Emed, A.	2485
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	2489	<b>FROM THE LITERATURE</b>	2489
<b>KÖNYVISMERTETÉSEK</b>	2495	<b>BOOK REVIEWS</b>	2495
<b>HÍREK</b>	2496	<b>NEWS</b>	2496
<b>PÁLYÁZATI HIRDETÉNYEK</b>	2496		

# Wilson-kór 2003

Szalay Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
(igazgató: Farsang Csaba dr.)

Ezen összefoglaló dolgozat egyik aktualitását az adja, hogy egy nemzetközi munkacsoport Lipcsében megtartott konszenzus konferenciáját követően, ebben az évben (2003) közzétették a Wilson-kór diagnózisának és fenotípus szerinti osztályozásának elfogadott elveit. A Wilson-gén hibája által determinált rézeliminációs zavar, a réztoxicitás mechanizmusának áttekintését követően a betegség klinikai megjelenésének formáit, a diagnosztikát és a kezelés lehetőségeit foglalja össze a közlemény. Minden tisztázatlan eredetű májbetegség, fiatal korban jelentkező neurológiai és pszichiátriai tünet esetén gondolni kell a Wilson-kór lehetőségére. Ismertetésre kerül a diagnózist segítő, nemzetközileg elfogadott pontrendszer.

**Kulcsszavak:** Wilson-kór, rézanyagcsere-zavar, génhibák

**Wilson disease 2003.** The actuality of this review is based on the results of a recent international consensus conference on the diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease published in 2003. The mechanism of the genetically determined copper elimination failure and the copper toxicity, the clinical presentation forms, the diagnosis and treatment of the disease is reviewed. Wilson disease should be taken into consideration in case of any liver disease of unknown origin or neuropsychiatric symptoms. The internationally accepted scoring system is presented.

**Key work:** Wilson-disease, copper elimination failure, genetically determined failure

Ezen összefoglaló dolgozat egyik aktualitását az adja, hogy egy nemzetközi munkacsoport Lipcsében megtartott konszenzuskonferenciáját követően ebben az évben (2003) közzétették a Wilson-kór diagnózisának és fenotípus szerinti osztályozásának elfogadott elveit (10).

A Wilson-kór autoszomális recesszív öröklődésű, kóros rézfelhalmozódással járó anyagcsere-betegség, aminek hátterében a rézkiválasztás zavara áll. A 13-as kromoszómán található gén mutációja miatt kóros az ATP7B réztranszportáló protein működése, és emiatt a réz nem tudván az epével távozni, toxikus mértékben halmozódik fel a májban és az agyban, de lerakódik a corneában (Kayser–Fleischer-gyűrű) és más szervekben is, mint a szív, vese, izom. Gyakorisága 1:30 000–1:100 000 élve születésre (11, 17). A betegséget legkorábban, hároméves gyermekben figyelték meg, de általában serdülőkorban, vagy a 20. életév után mutatkoznak a tünetek. Kezelés nélkül a betegség fatális. Bár a betegség viszonylag ritka, felismerése igen fontos, mert hatékony kezelés áll rendelkezésre.

A diagnózis sokszor nem könnyű és késve születik meg, mert a tünetek igen változatosak, és kezdetben más betegség gyanúja merül fel (2, 7, 15, 22a). *Folhoffer és mtsai* számos hazai beteg példáján mutatják be, hogy milyen fontos a korai diagnózis (15). A betegséget eredetileg *Kinnear Wilson* 1912-ben mint családi halmozódású neurodegeneratív betegséget írta le, amelyik májcirrhosisal társult. Később gyermekekben és serdülőkben is leírták, akiknek neurológiai tünetek nélkül volt akut vagy krónikus májbetegségük. Neurológiai tünetek esetén könnyebb a diagnózis, de a nem-neurológiai esetekben igen nehéz lehet.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell Wilson-kórra. Az agyban lerakódó réz *neurológiai és pszichiátriai* tüneteket okozhat. Az idegrendszeri tünetek a *motoros rendszert* érintik, a szenzorium és intellektus érintetlen marad. A mozgásrendszeri tüneteket a subcorticalis magvak és a kisagy károsodása okozza. Az idegrendszeri tünetek jelentkezését általában megelőzi a máj károsodása, de ez sokszor észrevétlen marad. Nem ritka, hogy „juvenilis parkinsonismus” vagy Parkinson-szindróma az első diagnózis, és csak később derül ki a Wilson-betegség. Bár a Wilson-kór nem azonos a cöruroplazminhiánnyal, mert az egy másik kromoszómán, a 3-ason van kódolva, az ATP7B hibás működése következtében elmarad a réz beépülése az apocöruroplazminba, és emiatt Wilson-betegségben a vérben a cöruroplazmin szintje alacsony, ami értékes adat a betegség diagnosztikájában.

## Patogenezis

### A Wilson-kór gén

A Wilson-kór génjét 1993-ban azonosították (8, 38, 27). A 13-as kromoszómán található (13q14.3-q21.1), és nagyon hasonlít a Menkes-betegség génhez, ami egy másik réztranszportzavarral járó betegség. A Wilson-kór gén 7,5 kilobázis nagy mRNS-t és egy, a P típusu ATP-áz családba tartozó, 1465 aminosavból álló rézkötő proteint kódol. Azonosították a gén funkcionálisan több fontos régióját: 1. hat rézkötő domén, ami szükséges az ATP-hidrolízis energiájának a kationtranszport számára történő átviteléhez, 2. kationcsatorna és 3. foszforilációs domén, 4. ATP-kötő és 5. hidrofób régió, ami a sejtmembrán feszítéséhez szükséges (34).

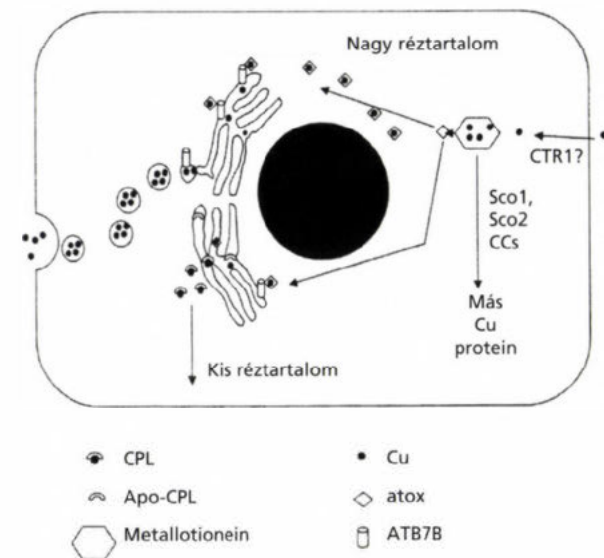
A betegséget mutáció okozza. Már több mint 200 mutációt írtak le, amelyek között az egybázis-deletiók és insertiók, missense és nonsense, valamint frame shift és splice site mutációk ismertek (23). Közép-Európában, így hazánkban is a His1069Gln (hisztidin-glutamin) mutáció a leggyakoribb, az esetek 60–74%-ában mutatható ki (11, 37, 12). A legtöbb beteg compound heterozygota, két különböző mutáció alléljeivel.

Bár kiterjedt vizsgálatok folynak a genotípus-fenotípus összefüggések felderítésére, eddig még kevés a bizonyíték az egyes mutációk és a betegség klinikai megjelenési formáinak kapcsolatára.

## Rézforgalom, réztoxicitás és az ATP7B protein szerepe

### Rézforgalom

A réznek igen fontos szerepe van, mivel számos olyan enzim kofaktora, amelyek a neuropeptidok módosításában, a sejt energiaképzésében, az oxigén-gyökök detoxifikálásában, a vas mobilizációban, a véralvadásban és a kötőszövet kereszt kötéseinek képzésében vesznek részt. Réz szükséges például a liziloxidáz, szuperoxid dízmutáz, citokró-m-C, tirozináz és DOPA- $\beta$ -monooxygenáz működéséhez, és szerepe van a vasanyagcserében is. A réz 15%-a a májban, kevesebb az agyban, szívben és a vesében, a



**1. ábra:** A réz transzportja a májban

A felszívódott rézet a vérből celluláris transzportmechanizmus (CTR) révén a metallothionein veszi fel, ami számos fémion, közöttük a réz és a cink tároló fehérjeje. A réz útja annak aktuális intracelluláris koncentrációjától függ. Kis réztartalom esetén a rézet az apocöroloplazmin (Apo-CLP) veszi fel. Ha nagy a réztartalom, akkor egy chaperon proteinhez (atox) kötve a Golgi-apparátusba kerül, ahonnan lysosomalis úton az epecanaliculusokba ürül. A Wilson-gén által meghatározott transzportprotein (ATP7B) mindkét út szabályozásában részt vesz. A mitochondriális Sco1 és Sco2 proteinek a réznek a citokró-m oxidáz alagegységekre, a réz chaperon (CCS) a szuperoxid dízmutázba való beépülését szabályozza

többség (50%) az izomban és a csontban található. A plazmában a réz 93%-a cöroloplazminhoz, a maradék albuminhoz és aminosavakhoz van kötve.

A táplálékkal a szervezetbe jutott réznek (napi 1–4 mg) körülbelül a fele szívódik fel. A bélből az albuminhoz kötött réz a vena portae-n a májba, ott egy specifikus, membránfacilitált transzportrendszer révén a májsejtekbe jut.

A hepatocytákban a réz a cytosol kuprofillinhez (10 000 D), a cytosol metallothioneinhez (6000 D) és az ATP7B proteinhez kerül. A rézkötés cisztein révén történik (16).

A glutation (GSH) a rézzel stabil komplexet,  $\text{Cu}^{+2}$ -GSH-t képez, és rézdonor a metallothionein és a szuperoxid dízmutáz számára. A réztranszport mechanizmusát a májsejtben az 1. ábra mutatja.

A réz felszívódásának nincs korlátja. A fölösleges mennyiségű réz a májból az epével kiválasztódik, aminek három fő útja van: lysosomalis exocytosis, GSH-függő út a canalicularis membránon (organikus anion transzporter, cMOAT révén) és az ATP7B-függő exkréción a Golgi-rendszer útján. Wilson-betegségben a génhiba miatt ez az utóbbi mechanizmus károsodik, és ugyanakkor csökken a cöroloplazmin-szintézis és az apocöroloplazmin-réz kötődés is. A végeredmény a toxikus rézakkumuláció.

### A réztoxicitás mechanizmusa

A kötött réz nem toxikus, de ha mutáció miatt az ATP7B protein nem képes a rézet megkötni és transzportálni, akkor az toxikus formában akkumulálódik. A réz elsősorban a szulfhidrilcsoportokhoz kötődve gátolja számos enzim működését. A toxicitás fő eleme a szabad gyökök képződése, amelyek reakcióba lépnek a sejtmembránokban lévő telítetlen zsírsavakkal, a tiolgazdag fehérjékkel és a nukleinsavakkal. A reakciók révén károsodik a membránfunkció, a mitochondriumokban az oxidatív foszforiláció, a sejt folyamatok nukleáris kontrollja és a fehérjeszintézis. Wilson-betegségben a májban a Mallory-testekhez hasonló fehérjeaggregátumok képződhetnek (20). A kollagéncsökkentés fokozódása a májban stimulálja a fibrogenézist, ami végül cirrrosishez vezet. Számos adat bizonyítja, hogy a réztúlerhelés egyik fő támadáspontja a mitochondrium. Az elektronmikroszkóp-os eltérések is erre utalnak (18, 36).

Az idesejtek és azok működését a réz több úton is károsíthatja: közvetlenül vagy a MAO-A szelektív gátlása révén. Az újszülöttek mája a felnőttekénel 5–100-szor nagyobb réztartalmat képes tolerálni. A fölösleges mennyiségű réz lysosomalis szekvesztrációja lehet az egyik magyarázata az enormis intracelluláris réztárolásnak. Az élet első három hónapjában, a cöroloplazmin későbbi érése miatt, a szérum cöroloplazmin- és rézsintje alacsonyabb, és a máj réztartalma nagyobb, mint a felnőtteké.

### Az ATP7B protein szerepe

A Wilson-gén által kódolt 165 kDa tömegű, 1465 aminosavból álló rézkötő protein a Golgi-apparátus-hoz lokalizálódik, és kulcsszerepe van a betegség ki-

alakulásában. A fehérjében egyetlen aminosav cseréje miatt a réztranszportot zavart szenved. A teljes hosszúságú ATP7B proteinnél proteolitikusan leváló 140 kDa termék kimutatható a mitochondriumokban, ami arra utal, hogy ez a protein szerepet játszik a sejt energiaképzésében (24).

Az ATP7B protein intracelluláris lokalizációja függ a réz mennyiségétől. Ha a májsejtekbe sok réz kerül, akkor ez a protein intracellulárisan a biliaris canaliculus plazmamembránhoz közeli post-Golgi vesicularis compartmentbe vándorol, a réz a szekretoros vesiculumokba és onnan a biliaris canaliculusokba jut, és így a rézfelesleg az epével kiválasztásra kerül. Ez a rézindukált lokalizációváltozás a protein fiziológias működésének tükrözője (25, 31). Alacsony rézkoncentráció esetén, steady-state állapotban a réz kisebb mértékben a mitochondriumokba, nagyobb mértékben a Golgi-apparátusba transzlokálódik, és beépül az apocöroloplazminba, aminek eredménye a cöroloplazminképződés, aminek segítségével a réz eljut a különböző szervekhez és azokba az enzimekbe, amelyek működéséhez szükséges (1. ábra).

Wilson-betegségben a génhiba miatt hibás az ATP7B működése, és a fenti transzportmechanizmus zavart szenved. Ezért lesz a szérum cöroloplazminszintje alacsony, a szabad réz toxikus mértékben akkumulálódik először a májban, majd más szervekben, és elindul a szervkárosodások lavinája.

Az ATP7B protein *nemcsak a májban*, hanem a vesében, placentában, agyban, szívben, tüdőben, izomzatban és pancreasban is expresszálódik. A Wilson-kór állati modelljében (Long-Evans Cinnamon patkány) kimutatták az ATP7B lokalizációját a hippocampus, a bulbus olfactorius, a cerebellum, a cerebralis cortex és az agytörzsi magok idegsejtjeiben. Ugyanezen a helyeken nagy mennyiségű réz is ki lehetett mutatni, ami arra utal, hogy a kóros ATP7B-protein kapcsolatos a lokális rézfelhalmozódással és a Wilson-kórban előforduló cerebralis manifesztációkkal (30). Ugyanakkor a neuropszichiátriai abnormitások javulása májtranszplantáció után azt jelezheti, hogy a primer genetikai defektus a májban van és a máj kicserélése elősegíti a réz mobilizálását az extrahepaticus helyekről. A Kayser–Fleischer-gyűrű eltűnését is megfigyelték májátültetés után (29, 35).

## A Wilson-kór klinikai megjelenési formái

A betegség igen változatos formában jelentkezhet. Bár a genetikai hiba már születéskor megvan, a réz toxikus felhalmozódásához hosszabb idő kell. A réz a különböző szervekben és szövetekben egy bizonyos sorrend szerint akkumulálódik és okoz tüneteket. A felhalmozódás a májban kezdődik, így könnyen érthető, hogy először a májbetegség jelentkezik. Ezért a gyermekkorban és kamaszokban manifesztálódó Wilson-betegség leggyakrabban májbetegség formájában mutatkozik. A legfiatalabb leírt Wilson-kóros májbeteg hároméves volt (43).

Miután a máj már telítődött rézzel, a többi szervbe is, főleg az agyba, nagy mennyiségben jut a réz, részben redisztribúció útján. Ekkor jelentkeznek a neurológiai és pszichiátriai tünetek, általában a 18–20. életév után. A corneán a Kayser–Fleischer-gyűrű is csak később jelenik meg.

Nincs azonban pontos magyarázat arra, hogy a betegség klinikai tünetei miért éppen az adott időben jelentkeznek, holott a réz már korábban is ott volt, és hogy mi az oka annak, hogy egy adott beteg esetében melyik betegségforma dominál. Felmerült, hogy az ATP7B mutációk mellett más genetikai faktorok, pl. az apolipoprotein E (ApoE) genotípus is befolyásolhatja a klinikai kép változatosságát (33).

Megjelenési formák:

– *Tünetmentes.* Évtizedekig rejtve maradhat. Csáládvizsgálat során a génmutáció kimutatása lehetővé teszi a felismerést.

– *Májbetegség.* Általában gyermekkorban és fiatalokban kezdődik.

– *Idegrendszeri forma.* Neurológiai és/vagy pszichiátriai tünetek dominálnak. Gyermekkorban viszonylag ritka, általában a tinédzserkorban vagy az után jelentkezik.

– *Kevert forma.* Máj- és idegrendszeri tünetek együtt jelentkeznek.

– *Egyéb szerveket érintő manifesztáció*

## Májbetegség

Gyermekkorban ez a leggyakoribb megjelenési forma. Minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell Wilson-kór lehetőségére. A májbetegség skálája széles, megjelenhet mint tünetmentes hypertransaminasaemia, steatosis, akut hepatitis, fulmináns hepatitis, krónikus hepatitis és mint májcirrhosis.

A májbetegség bármely életkorban jelentkezhet, de leggyakrabban 8–18 éves kor között manifesztálódik. Leírtak májcirrhosist ötéves kor alatt, és mint első betegséget megfigyelték 50–60 éves korban is neurológiai tünetek, Kayser–Fleischer-gyűrű nélkül is. A Wilson-kór diagnózis felállításakor a betegek 20–50%-ában kimutatható májbetegség.

### Akut hepatitis

A Wilson-betegek körülbelül egy negyedében valamikor lezajlik egy akut hepatitises epizód. A tünetek olyanok, mint más hepatitis esetén (fáradtság, étvágytalanság, jobb bordaív alatti fájdalom, sárgaság, magas transzaminázszintek), de a vírusmarkerek negatívak és toxikus eredet sem igazolható. Mivel ez az epizód általában néhány hét alatt lezajlik, a beteg gyógyultnak érzi magát, további vizsgálatokra nem is szokott sor kerülni. Minden non-A–E hepatitiszindróma esetén gondolni érdemes a Wilson-betegség lehetőségére, különösen, ha enyhe haemolysis és alacsony húgysavszint kíséri az eltéréseket.

### Fulminans hepatitis

Viszonylag ritka, de igen súlyos betegség, ami általában serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban szokott előfordulni, gyakran fatális.

Az akut hepatitis tünetei gyorsan súlyosbodnak, mély icterus, encephalopathia, véralvadási zavarok, terminálisan veseelégtelenség, májkóma jelentkeznek. Jellemző, hogy az alkalikus foszfatáz (ALP) szintje alacsony, és hogy a súlyos májelégtelenség ellenére a transzaminázok csak mérsékelten emelkednek. A szérumbézs paradox módon magas, aminek az a magyarázata, hogy a necrosis miatt nagy mennyiségű réz szabadul ki a májsejtekből. Ez a szabad toxikus réz okozza a Coombs-negatív haemolyticus anaemiát, ami hepatitis esetén mindig fel kell hívja a figyelmet Wilson-betegségre. Akut hepatitis és haemolysis együttesen ezenkívül csak glukóz-6 foszfatáz-dehidrogenáz-hiány és thalassaemia esetén fordul elő.

Kayser–Fleischer-gyűrű jelenléte segíti a diagnózist, de hiánya nem zárja ki. Fulmináns hepatitis előfordulhat D-penicillammal kezelt betegben is. Általában csak a májtranszplantáció segíthet.

#### *Krónikus hepatitis*

A klinikai szindróma alapján nem lehet megkülönböztetni más etiológiájú krónikus hepatitistól. Fáradtság, gyengeség, étvágytalanság, magas transzaminázértékek jellemzik. Késői pubertás, polyarthralgia is utalhat a krónikus hepatitásra. Gyakori a hepatosplenomegalia. Ha neurológiai tünetek is vannak, azok megerősítik a Wilson-betegség gyanúját.

A májbiopsziás szövettani kép a krónikus hepatitis jellemző képét mutatja. Gyakori, de nem specifikus eltérés a májsejtek magjában kimutatható glikogén, a periportalis steatosis. A rézasszociált protein festés általában pozitív, de lehet negatív is. A biopsziás minta magas réztartalma a diagnózist megerősítő adat.

#### *Cirrhosis*

Wilson-betegségben a cirrhosis lehet néma, de sokszor a cirrhosis jellegzetes tünetei hívják fel a figyelmet a rézanyagcsere zavarára. Nemritkán a parenchymás vagy vascularis dekompenzáció stádiumában születik a diagnózis. Korábban úgy vélték, hogy ha neurológiai tünetek vannak, akkor mindig van cirrhosis is. Újabb adatok szerint az ilyen esetek 1/4-ében igazolható definitív cirrhosis, de májlaesio az esetek közel felében kimutatható. Súlyos szövődmények, mint a varixvérzés, fenyegető májelégtelenség, hepatorenalis szindróma, májkóma esetén a májtranszplantáció segíthet.

#### **Idegrendszeri forma**

Igen változatosak az idegrendszeri és/vagy pszichiátriai tünetek, amelyek előfordulnak gyermekkorban és serdülőkorban is, de gyakrabban a 18–20. életév után jelentkeznek. Hepaticus manifesztáció nélkül is előfordulhatnak. A neurológiai tünetek jelentkezését legkorábban hatéves betegen figyelték meg (1).

Leggyakoribb a subcorticalis magvak károsodása miatti beszéd- és mozgászavar, a tremor, choreiform és athetoid mozgások. Sokszor juvenilis Parkinson-betegség vagy sclerosus multiplex a téves diagnózis, és csak később derül ki a rézanyagcsere zavarra (22b, 39).

A pszichés tünetek sorában előfordul személyiségfejlődési zavar, irritabilitás, kiszámíthatatlan viselkedés, agresszivitás, dementia, az iskolai és szellemi teljesítmény csökkenése, szorongás, depresszió, mániás-depressziós psychosis. Alvászavar is előfordul. Leírták, hogy a hypersomnia is lehet Wilson-kór első tünete (13).

#### **Kevert forma. Máj- és idegrendszeri tünetek együttes jelenléte**

A betegség egyik klasszikus elnevezése, a degeneratio hepatolenticularis éppen onnan ered, hogy a betegek egy részében a májbetegség mellett egyidejűleg idegrendszeri tünetek vannak, és a kóros rézfelhalmozódás mindkét szervben kimutatható (42). Húsz és negyven év között a leggyakoribb, Kayser–Fleischer-gyűrű csaknem mindig kimutatható. Gyermekkorban viszonylag ritka.

#### **Egyéb szerveket érintő manifesztációk**

Toxikus rézlerakódás egyéb szervekben és szövetekben is előfordul, de ott ritkán okoz olyan súlyos működészavart, ami a betegség első tüneteként jelentkezik.

Kayser–Fleischer-gyűrű képződését a cornea hátsó felszínéhez közel, a Descemet-membránban aranybarnás vagy barnás-zöldes pigment lerakódás okozza. Kezdetben csak félhold alakú az eltérés. Ha komplett gyűrű mutatható ki, akkor az régóta tartó betegségre, súlyos rézterhelésre utal. Szabad szemmel nem mindig látható. Gyanú esetén réslámpavizsgálatra van szükség, de sokszor csak tapasztaftalológus veszi észre.

Ha neurológiai tünetek mellett Kayser–Fleischer-gyűrű mutatható ki, és a szérumbézs szintje alacsony, akkor a Wilson-kór diagnózis nagyon valószínű.

#### *Vese eltérések*

Az elsődleges vese-manifesztáció kivételesen ritka. Wilson-kórban a vesében a rézakkumuláció százszorosra is lehet a normálisnak. Proteinuria, glycosuria, phosphaturia, általános aminoaciduria, mikroszkópos haematúria mind előfordulhatnak. A hypercalcuria nemcsak vesekövességet, hanem a renalis calcium- és foszfátvesztés útján renalis osteodystrophiát is okozhat. Enyhe proximalis renalis tubularis acidosis hozzájárulhat a nephrocalcinosis kialakulásához. Isostenuriát is leírtak.

Fulmináns hepatitisben, vagy végstádiumú cirrhosisban előforduló veseelégtelenség a májbetegség következménye.

#### *Csontrendszeri, mozgásrendszeri eltérések*

Wilson-kórban megfigyelték a csontok demineralizációját, osteomalacia, spontán törések, osteoarthrit, polyarthralgia, chondromalacia patellae, korai degeneratív arthritis előfordulását (26). Gyakoribb az osteoporosis, és az újonnan felfedezett osteoprotegerin és RANKL-rendszer eltéréseit is kimutatták (21).

### Kardiológiai eltérések

Leírták arrhythmia, szívizom hypertrophia, fokális gyulladás és számos, nem specifikus EKG-eltérés előfordulását.

### Bőr- és körömelvérek

Előfordul a bőr barna pigmentációja, különösen az alsó végtag feszítő oldalán, acanthosis nigricans, kékes körömelszíneződés.

### Endocrin eltérések

Ritkák, de előfordulhatnak, mint az amenorrhoea, gynaecomastia, diabetes mellitus, exocrin pancreas insufficiencia, hypoparathyreosis.

## Genotípus-fenotípus összefüggések

Bár kiterjedt vizsgálatok folynak a genotípus-fenotípus összefüggések felderítésére, eddig még kevés a bizonyíték az egyes mutációk és a betegség klinikai megjelenési formáinak kapcsolatára. Legtöbb adat a H1069Q mutációval kapcsolatban gyűlt össze. Ilyen mutáció esetén, homozygota esetben a betegség általában kevésbé súlyos, a neurológiai tünetek dominálnak, általában húszéves kor után jelentkeznek. A génfunkció teljes károsodásával járó insertio, deletio esetekben, vagy compound heterozygotákban a tünetek korábban, átlagosan 7,2 éves korban kezdődnek.

A Wilson-betegség tüneteinek különböző életkorban történő megjelenése, a tünetek széles spektruma alapján felmerült, hogy nem kizárólag az ATP7B mutációk, hanem más genetikai faktorok is befolyásolhatják a klinikai kép változatosságát. Újabban közölték, hogy az apolipoprotein E (ApoE) genotípus befolyásolhatja a Wilson-kór megjelenését: H1069Q homozygota + ApoE  $\epsilon$ 3/3 homozygotákban a betegség 5–11 évvel később manifesztálódik. Lehetséges, hogy az ilyen betegekben az ApoE3 protein antioxidáns, reaktív, membránstabilizáló hatása érvényesül (33).

## Diagnózis

A Wilson-kór diagnózisa az anamnézis, a klinikai tünetek, a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi, a réslámpavizsgálat, a szövettani, elektronmikroszkópos, MRI- és a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményének együttes értékelésén alapul.

Könnyű a diagnózis, ha a betegség előrehaladott stádiumban van, ha a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések típusosak, ám nehéz, ha a tünetek és eltérések még enyhék, mert akkor a sokkal gyakoribb egyéb máj- és neuropszichiátriai betegségek lehetőségére merül fel először, és csak a differenciáldiagnosztika kapcsán gondolnak a Wilson-betegségre. Sok beteg példája bizonyítja, hogy az első tünetek megjelenése után évek múlhatnak el, amíg a helyes diagnózis megszületik.

Gyermekekben különösen nehéz a diagnózis, mert ilyenkor még ritka a típusos neurológiai tünetegyüttes és *Kayser–Fleischer-gyűrű*. Ha kimutathatók, akkor nagyon valószínűsíthető a diagnózist.

A *szérum cöruoplazmin* vizsgálata a fontos eleme a diagnosztikának. A betegek 95%-ában 0,2g/l alatt van. Önmagában még nem jelent biztos diagnózist, mert a heterozygoták 20%-ában is alacsonyabb. Újszülöttekben fél éves korig fiziológiásan alacsonyabb a vérszint.

A *szérumrézszint* önmagában nem diagnosztikus értékű. Általában a cöruoplazminsint csökkenésével arányosan alacsonyabb, de lehet normális vagy magasabb is. Fulmináns hepatitis esetén a májsejtekből nagy mennyiségű réz jut ki a vérbe, az ilyenkor mért érték magas. A normális szérumrézérték nem zárja ki a Wilson-betegséget.

A *24 órás gyűjtöt vizeletben mért rézürtés* értékes adat, de fontos, hogy a gyűjtés rézmentes edénybe történjen, és hogy ne történjen kontamináció. A 100  $\mu$ g/24 óra feletti érték kóros. Obstruktív icterussal járó májbetegség esetén álpozitív lehet a lelet.

*D-penicillamin-próba*. Ha D-penicillamin (Byanodine) adására ( $2 \times 0,5$  g) a rézszűrés a 24 órás gyűjtött vizeletben meghaladja az 1600  $\mu$ g-ot, vagy az alapérték legalább 10-szeresére növekszik, akkor az kóros rézakkumulációt bizonyít.

*Májbiopszia*. Bár vannak jellegzetes, de nem specifikus fény- és elektronmikroszkópos eltérések, a szövettani vizsgálat csak a májbetegség fennállásában bizonyító erejű. A *kvantitatív réz meghatározás a májban* akkor pozitív, ha a szárazanyagra számított réz 200  $\mu$ g/g felett van.

*Genetikai vizsgálat*. A génmutációk megismerése lehetővé tette az egyes mutációk kimutatását, egy családon belül a homozygota, a heterozygota, vagy a mutációmentes családtagok azonosítását. A nehézséget okozza, hogy ma már több mint 200 mutáció ismert, és azok földrajzi megoszlása különböző. Ha a vizsgált személy homozygota egy adott mutációra, vagy a két különböző mutáció mindegyike kimutatható, akkor az biztos diagnózist jelent. Az idejekorán megkezdett kezeléssel a tünetek enyhíthetők vagy megszüntethetők, sőt tünetmentes betegeken meg lehet előzni a tünetek kialakulását. Ezért is különösen fontos a vérrokonok, különösen a testvérek genetikai vizsgálata. A genetikai vizsgálatok a praenatalis és postmortem diagnózist is lehetővé tehetik (9, 14).

Magyarországon a His 1069Gln (H1069Q) mutáció a leggyakoribb, a betegek 62%-ában kimutatható, tehát értékes diagnosztikai módszer (12, 15).

A Wilson-kór diagnosztikájára kidolgozott pontrendszert és a betegség fenotípus szerinti osztályozását egy konszenzuskonferencia eredményeként 2003-ban *Ferenci és mtsai* közölték (1. és 2. táblázat).

## Kezelés

Kezelés nélkül a Wilson-kór fatális. A génhiba korrekciójára ma még nincs lehetőség. A májtranszplantáció a fenotípus szerint végleges gyógyulást

## 1. táblázat: A Wilson-betegség fenotípus szerinti osztályozása

### Hepaticus megjelenési forma

A hepaticus megjelenési forma definíciójához szükséges, hogy a diagnózis idején az idegrendszeri tünetek részletes neurológiai vizsgálattal kizárhatók legyenek

#### H1: Akut hepaticus Wilson-betegség

Akut sárgaság korábban egészséges egyénben, hepatitiszerű betegség vagy Coombs-negatív haemolysis, vagy a kettő kombinációja következtében. Májelégtelenséghez vezethet, ami miatt sürgős májtranszplantációra lehet szükség.

#### H2: Krónikus hepaticus Wilson-betegség

Krónikus májbetegség bármelyik formája, klinikai tünetekkel vagy azok nélkül. Dekompenzált májcirrhosishoz vezethet, vagy már eleve úgy kerül felismerésre. A diagnózis a standard biokémiai és/vagy radiológiai vagy biopsziás leleten alapul.

### Neurológiai megjelenési forma

Olyan beteg, akiben a diagnózis idején neurológiai és/vagy pszichiátriai tünetek vannak.

#### N1: Tüneteket okozó májbetegséggel társult forma

A Wilson-betegség neurológiai formájának megjelenése idején általában már cirrhosisa van a betegnek. A krónikus májbetegség évekkel megelőzheti az idegrendszeri tünetek megjelenését, vagy a neurológiai tünetekkel jelentkező beteg vizsgálata során kerül diagnosztizálásra.

#### N2: Nem társul tüneteket okozó májbetegséggel

Jelentős májbetegség hiányának bizonyításához májbiopszia szükséges (fibrosis/steatosis bármikor lehet)

#### NX: Májbetegség meglétét vagy hiányát nem vizsgálták

## 2. táblázat: A Wilson-betegség diagnózisához ajánlott pontrendszer

Eltérések	Pont
Kayser–Fleischer-gyűrű (réslámpavizsgálat)	
Van	2
Nincs	0
Wilson-kórra utaló neuropszichiátriai tünet (vagy típusos agy -MRI*)	
Van	2
Nincs	0
Coombs negatív haemolyticus anaemia (+ magas szérumrézszint)	
Van	1
Nincs	0
Laboratóriumi lelet: vizeletréz (akut hepatitis hiányában)	
Normális	0
A normális felső határának 1–2-szerese	1
a normális felső határának > 2-szerese	2
Normális, de a normális felső határának > 5-szerese 2 × 0,5 g D-penicillamin utáni napon	2
Máj réztartalmának kvantitatív meghatározás**	
Normális	-1
a normális felső határának 1–5-szerese	1
a normális felső határának > 5-szerese	2
Rodanin pozitív hepatocyták (csak ha kvantitatív réz meghatározás nem elérhető)	
Nincsenek	0
Vannak	1
Szérumcoörurol plazmin (nefelometriás módszer, normálisan > 0,20 g/l***)	
Normális	0
0,10–0,20	1
< 0,10	2
Mutációanalízis	
Wilson-betegséget okozó mutáció mindkét kromoszómán	4
Wilson-betegséget okozó mutáció egy kromoszómán	1
Betegséget okozó mutáció nem mutatható ki	0
Pontszám összesen	

#### Értékelés:

- 4 vagy több: Wilson-kór diagnózis nagyon valószínű  
 2–3: Wilson-kór valószínű, további vizsgálat szükséges  
 0–1: Wilson-kór valószínűtlen

\* Részletes MRI- vagy EEG-vizsgálat csak akkor szükséges, ha az idegrendszeri tünetek a klinikai-neurológiai vizsgálatokkal nem zárhatók ki biztonságosan

\*\* Májbiopszia nem szükséges a diagnózishoz és értékeléshez neurológiai megjelenésű betegség esetében. A máj szövettani vizsgálata klinikai kutatási programok keretében fontos

\*\*\* Más értékeket ad az oxidázmódszer

hozhat, de csak fulmináns hepatitis, vagy májelégtelenséget okozó cirrhosis esetén jön szóba. Életmentő lehet, ha gyógyszeres kezelés nem végezhető. Magyarországon is már több Wilson-kóros betegben történt májátültetés. A diéta önmagában nem elég-

séges, de célszerű a nagy réztartalmú ételek (gomba, máj, kakaó, csokoládé, dió, osztriga) kerülése.

A kezelés célja a felgyülemlett réz eltávolítása és a további akkumuláció gátlása. Rézeltávolításra alkalmas gyógyszerek a kelátképzők (D-penicillamin, tri-



entin, tetratiomolibdát), a rézfelszívódást és az akkumulációt gátló szer a cink (cink-szulfát, cink-acetát).

Újabb adatok szerint a korán kezdett cinkkezelés előnyösebb, mert kevesebb a mellékhatása, mint a kelátképzőké, és az eredményességet több adat bizonyítja, ám ezt többen vitatják (3, 4).

### D-penicillamin (DPA)

Ez a kezelés arany standardja (40, 41). Mint redukív kelátképző, gátolja a réz kötődését a fehérjékhez. A penicillamin által megkötött és mobilizált réz a vésén át a vizelettel ürül a szervezetből. Több hét, hónap szükséges, amíg a réz mennyisége a szövetekben a toxikus küszöb alá csökken és megkezdődhet a javulás. A neurológiai tünetek kezdetben rosszabbodhatnak, és csak később következik a javulás. Erre érdemes a betegek figyelmét előre felhívni.

A szokásos dózis 1–1,5 g/nap, amit négy részletben étkezés előtt 30 perccel, vagy étkezés után két órával kell bevenni. Mellékhatások lehetősége miatt negyed, majd fél dózissal érdemes kezdeni, és csak néhány hét alatt elérni a teljes adagot. A rézürités kezdetben igen nagy, ami később csökken.

Nem szabad elfelejteni, hogy a penicillamin anti-piridoxin hatású, és ezért a kezelést B<sub>6</sub>-vitamin adásával kell kiegészíteni, napi 25 mg dózisban.

Mellékhatások miatt az esetek 20–30%-ában más gyógyszer adására lehet szükség. Dózis-dependens, direkt toxikus hatás a piridoxinhiány, a kollagén- és elasztikus rostok szintézisének zavara, ami egyénenként változó lehet. Ez utóbbi következménye két jellegzetes bőrelváltozás, a cutis laxa és az elastosis perforans serpigiosa. Újabbban ismerték fel, hogy az intenzív kezelés által okozott rézhiány holocöroloplazminemiához vezet, ami a májban a vasmobilizálás csökkenésével jár. Több éven át tartó, nagy dózisú DPA-kezelés a májban magas vaskoncentrációhoz vezethet.

Immunmechanizmus által mediált mellékhatások a láz, a lymphadenomegalia, a leukopenia, thrombocytopenia, szisztémás lupus erythematosus, immunkomplex nephritis, pemphigus, buccalis ulceráció, myasthenia gravis, opticus neuritis és Goodpasture-szindróma. A mellékhatások egy része már három hónap után jelentkezik, de vannak, amelyek csak egy év múlva. Fontos a beteg monitorozása a mellékhatások szempontjából is. Magyarországon a Byanodine kapszula van forgalomban.

### Trientine (trietilén-tetramin-dihidroklorid)

Ez is kelátképző, a vizelettel történő rézüritést fokozza. Ugyanolyan hatékony, mint a penicillamin, de kevesebb a mellékhatása. A rézüritő hatás kezdetben nagyobb, mint a penicillaminé, de később a cupriureticus hatás gyorsabban csökken, ám elegendő ahhoz, hogy a beteg jó állapotban maradjon. A dózis napi 1–1,5 g, három-négy részletre elosztva (32).

### Ammonium-tetratiomolibdát

Kereskedelmi forgalomban még nincs. A hatásmechanizmus kettős. Komplexet képez a bélben a rézzel, és ezúton gátolja annak felszívódását. Másrészt a

felszívódott gyógyszer a vérben komplexet képez a réz-albuminnal, és ezért a sejtek nem tudják a rézet felvenni. Bár kevés adat áll még rendelkezésre, úgy tűnik, hogy hasznos gyógyszer lehet a neurológiai tünetekkel rendelkező betegek kezelésére (5).

### Cinksók (cink-szulfát, cink-acetát)

A cink két mechanizmus révén hat. Az enterocytákban leszorítja a rézet arról a fehérjéről, amelyik mindkét elem transzportját végzi. A cink indukálja továbbá metallothioneinképzést, amelyik mint intracelluláris ligand megköti mind a rézet, mind a cinket, és azok ott maradnak az epithelialis sejtekben, amelyek leválva a széklettel távoznak. Cinkkezelés során a széklettel ürített réz mennyisége növekszik.

A cink további hatása, hogy a májsejtekben is fokozza a metallothioneinképzést, ami védi a hepatocytákat a réz toxicitásával szemben. A fentiekből következik, hogy milyen esetekben jön szóba a cink adása:

1. DPA-kezelést követően, amikor a réz mennyisége már csökkent, és a beteg tünetmentes, akkor fenntartó kezelésként adható a cink.
2. DPA-intolerancia esetén, ha más kelátképző nem elérhető, vagy az is mellékhatást okoz, akkor alternatív lehetőség a cink adása.
3. Tünetmentes Wilson-betegek (többnyire szimptomás betegek testvérei) preventív kezelése, ha genetikai vizsgálat bizonyította a Wilson-betegséget.
4. Újabbban első kezelésként is adják

A cinkkezelést egyre szélesebb körben alkalmazzák. A cink-acetát (Galzin) kezelést az USA-ban az FDA 1997-ben fogadta be. Fenntartó kezelésre ma már ez az elsőként választandó szer. A dózis életkortól és testsúlytól függ, 6–15 év között és 60 kg alatt 75 mg/nap, felette 150 mg/nap. Mellékhatása alig van, néha enyhe gyomorpanaszt okoz.

### Májtranszplantáció

Májátültetés a választandó kezelés akut fulmináns hepatitis és dekompenzált májcirrhosis esetén. Az egyéves túlélés 75–80%. Magyarországon is már több beteg esetében történt sikeres májtranszplantáció. Gyógyszeres kezelésre nem reagáló, súlyos neurológiai tünetekkel kísért betegekben végzett transzplantáció után csak az esetek egy részében volt javulás, a többi betegben, bár a progresszió megállt, a súlyos neurológiai tünetek megmaradtak (19).

## Wilson-kór és terhesség

Az autoszomális recesszív öröklésmentből következik, hogy a gyermek egészséges lesz, ha a másik szülő egészséges és nem hordoz génmutációt (28). Az első generációban a Wilson-betegség kockázata igen csekély, az utódok csupán hordozzák a hibás gént, de nem betegek. A terhesség megszakítása tehát nem indokolt. A molekuláris genetikai vizsgálatok segíthetik a családtervezést (9).

Számos közlemény bizonyítja, hogy mind a D-pe-  
nicillamin, mind a trientin biztonságosan adható ter-  
hesség idején. Egyik szer sem teratogén, óvatosság-  
ból azonban néhány szerző az első három hónapban  
a gyógyszer kihagyását, vagy a dózis csökkentését ja-  
vasolja. Újabb tanulmányok szerint, a cinkkezeléssel  
egyensúlyban lévő betegek terhessége a kezelés  
folytatása közben zavartalan volt, és az utódokban  
sem lehetett károsodást kimutatni (6).

**IRODALOM:** 1. *Angius A., Dessi V., Lovicu M. és mtsai:* Early and se-  
vere neurological features in a Wilson disease patient compound  
heterozygous for two frameshift mutations. *Eur. J. Pediatr.*, 1998,  
157, 128-129. – 2. *Banai J., Kendrey G., Virágh Sz. és mtsai:* A Wilson  
kór diagnosztikájának problémái. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 415-419.  
– 3. *Brewer, G. J., Dick R. D., Johnson, V. D. és mtsai:* The treatment of  
Wilson's disease with zinc. XV: Long-term follow-up studies. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998, 132, 264-278. – 4. *Brewer, G. J., Dick, R. D.,  
Johnson, V. D. és mtsai:* Treatment of Wilson's disease with zinc XVI:  
Treatment during the pediatric years. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, 137,  
191-198. – 5. *Brewer, G. J., Johnson, V., Dick, R. D. és mtsai:* Treat-  
ment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II.  
Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up  
with zinc therapy. *Arch. Neurol.*, 1996, 53, 1017-1025. – 6. *Brewer,  
G. J., Johnson, V. D., Dick, R. D. és mtsai:* Treatment of Wilson's disea-  
se with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*,  
2000, 31, 364-370. – 7. *Brewer G.J.:* Recognition, diagnosis, and  
management of Wilson's disease. *P.S.E.B.M.* 2000, 223, 39-46. – 8.  
*Bull, P., Thomas, G. R., Forbes, J. és mtsai:* The Wilson disease gene is a  
putative copper transporting P-type ATPase similar to the Men-  
kes disease gene. *Nat. Genet.*, 1993, 5, 327-337. – 9. *Cossu, P., Pi-  
rastu, M., Nucaro, A. és mtsai:* Prenatal diagnosis of Wilson's disease  
by analysis of DNA polymorphism. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 57.  
– 10. *Ferenci, P., Caca, K., Loudianos, G. és mtsai:* Diagnosis a phenoty-  
pic classification of Wilson disease. *Liver International*, 2003, 23,  
1-4. – 11. *Ferenci, P.:* Wilson's disease. *Ital. J. Gastroenterol. Hepa-  
tol.*, 1999, 31, 416-425. – 12. *Firneisz, G., Lakatos, P. L., Szalay, F. és  
mtsai:* Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients  
from Hungary. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 108, 23-28. – 13. *Firne-  
isz, G., Szalay, F., Halasz, P. és mtsai:* Hypersomnia in Wilson's disea-  
se: an unusual symptom in an unusual case. *Acta Neurol. Scand.*,  
2000, 101, 286-288. – 14. *Firneisz, G., Woller, J., Ferenci, P. és mtsai:*  
Postcremation diagnosis from an electric shaver. *Lancet*, 2001,  
358, 34. – 15. *Folhoffer, A., Horváth, A., Hegedűs, D. és mtsai:* ATP7B  
gén mutációk magyarországi Wilson kóros betegekben. Példák a  
betegség változatos klinikai megjelenésére. *Orv. Hetil.* (közlésre el-  
fogadva). – 16. *Forbes, J. R., Hsi, G., Cox, D. W.:* Role of copper-bin-  
ding domain in the copper transport function of ATP7B, the P-type  
ATPase defective in Wilson disease. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274,  
12408-12413. – 17. *Gollan, J. L., Gollan, T. J.:* Wilson disease in  
1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Hepatol.*,  
1998, 28 (Suppl 1), 28-36. – 18. *Gu, M., Cooper, J. M., Butler, P. és  
mtsai:* Oxidative phosphorylation defects in liver of patients with  
Wilson's disease. *Lancet*, 2000, 356, 469-474. – 19. *Guarino, M.,  
Stracciari, A., D'Alessandro, R. és mtsai:* No neurological improve-  
ment after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurol.  
Scand.*, 1996, 243, 137-142. – 20. *Harada, M., Sakisaka, S., Terada,  
K. és mtsai:* A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is  
degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastro-  
enterology*, 2001, 120, 967-974. – 21. *Hegedűs, D., Ferencz, V., La-*

*katos, P. L. és mtsai:* Decreased bone density, elevated serum osteop-  
rotegerin, and b-cross-laps in Wilson disease. *J. Bone Miner. Res.*,  
2002, 17, 1961-1967. – 22a. *Jákó J.:* A Wilson-kór. *Orvosképzés*,  
1997, 72, 10-19. – 22b. *Johnson, S.:* Is Parkinson's disease the hetero-  
zygote form of Wilson's disease: PD = 1/2 WD? *Med. Hypotheses*,  
2001, 56, 171-173. – 23. *Kenney, S., Cox, D. W.:* Wilson disease muta-  
tion database (<http://www.uofa-medicalgenetics.org/wilson/index.php>  
Last updated February 14, 2002, accessed 30 March 2003. – 24.  
*Lutshenko, S., Cooper, M. J.:* Localization of the Wilson disease prote-  
in product to mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95,  
6004-6009. – 25. *Nagano, K., Nakamura, K., Urakami, I. és mtsai:* In-  
tracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase  
7B) after in vitro and in vivo exogenous expression in hepatocy-  
tes from the LEC rat, an animal model of Wilson's disease. *Hepato-  
logy*, 1998, 27, 799-807. – 26. *Orbán I., Balogh Zs.:* A Wilson-kór  
reumatológiai vonatkozásairól egy eset kapcsán. *Magyar Reumatol-  
ógia*, 2000, 41, 221-226. – 27. *Petrukhin, K. E., Lutsenko, S., Chernov,  
I. és mtsai:* Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-  
type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative  
splicing, and structure/function predictions. *Hum. Mol. Genet.*,  
1994, 3, 1647-1656. – 28. *Pilishegyi J., Lacza T., Kazy Z. és mtsai:* Ge-  
netikai tanácsadás és sikeres terhesség Wilson kóros nőben. *Orv.  
Hetil.*, 1993, 134, 1813-1816. – 29. *Riordan, S. M., Williams, R.:* The  
Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J. Hepatol.*, 2001,  
34, 165-171. – 30. *Saito, T., Okabe, M., Hosokawa, T. és mtsai:* Immun-  
histochemical determination of the Wilson copper-transporting P-  
type ATPase in the brain tissues of the rat. *Neurosci. Lett.*, 1999,  
266, 13-16. – 31. *Schaefer, M., Hopkins, R., Failla, M. és mtsai:* Hepa-  
tocyte-specific localization and copper-dependent trafficking of the  
Wilson's disease protein in the liver. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276,  
G639-G646. – 32. *Scheinberg, I. H., Jaffe, M. E., Sternlieb, I.:* The use  
of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine  
therapy in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 209-213. –  
33. *Schiefermeier, M., Kollegger, H., Madl, C. és mtsai:* The impact of apo-  
lipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenoty-  
pic expression in Wilson's disease. *Brain*, 2000, 123, 585-590. – 34.  
*Shah, A. B., Chernov, I., Zhang, H. T. és mtsai:* Identification and analy-  
sis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population  
frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional  
analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 317-328. – 35. *Shilsky, M.  
L., Scheinberg, I. H., Sternlieb, I.:* Liver transplantation for Wilson's  
disease: indications and outcome. *Hepatology*, 1994, 19, 583-587.  
– 36. *Sokol, R. J., Twedt, D., McKim, J. M. és mtsai:* Oxidant injury to  
hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedling-  
ton terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology*, 1994, 107,  
1788-1798. – 37. *Szalay, F., Lakatos, P., Firneisz, G. és mtsai:*  
His1069Gln mutation in Hungarian Wilson's patients. *Hepatology*,  
1997, 26, Pt.2.609A – 38. *Tanzi, R. E., Petrukhin, K., Chernov, I. és  
mtsai:* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with  
homology to the Menkes disease gene. *Nat. Genet.* 1993, 5, 344-  
350. – 39. *Vörös E., Klivényi P., Szok D.:* MR-vizsgálattal kimutatott  
Wilson-betegség. *Ideggy Szle* 1999, 52, 99-101. – 40. *Walshe, J. M.,  
Yealland, M.:* Chelation treatment of neurological Wilson's disease.  
*Q. J. Med.*, 1993, 86, 197-204. – 41. *Walshe, J. M.:* Penicillamine: A  
new oral therapy for Wilson's disease. *Am. J. Med.*, 1956, 21, 487-  
495. – 42. *Wilson, A. K.:* Progressive lenticular degeneration: a fami-  
lial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*,  
1912, 34, 295-307. – 43. *Wilson, D. C., Phillips, M. J., Cox, D.W. és mtsai:*  
Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J. Pe-  
diatr.*, 2000, 137, 719-22.

(Szalay Ferenc dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a 1083  
e-mail: szalay@bell.sote.hu)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*  
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat  
és megtudhatja 2004-re mi várható.

Látogassa folyamatosan a  
**www.medicina-kiado.hu**  
oldalunkat.

## Modern sebészi lehetőségek a nagyfokú elhízás kezelésében

Bende János dr., Csiszár Miklós dr. és Ursu Miklós dr.

Péterfy Sándor utcai Kórház, Sebészeti és Plasztikai Sebészeti Osztály, Budapest  
(osztályvezető főorvos: Bende János dr.)

**Bevezetés:** A fejlett országokban az elhízás gyakorisága egyre nő. Ez a tendencia Magyarországon is megfigyelhető. A nagyfokú elhízásban szenvedő betegek körében a halálozás 12-szer gyakoribb mint a hasonló korosztályú nem elhízott személyeké. A betegek jelentős része a legmondosabban megtervezett és kivitelezett, gyógyszeresen támogatott kezeléssel sem képes tartósan 10–15 kg-nál nagyobb mértékű fogyást elérni. Az eddigi eredmények alapján a világon egyre inkább a sebészi segítségtől várják a legtöbbet ígérő, végleges megoldást. Az elmúlt 6 évben csak Európában 30 000 „gastric band” (gyomorszűkítő gyűrű felhelyezésével történő) műtétet végeztek.

**Célkitűzés:** A nagyfokú elhízás sebészi kezelése az utóbbi 10 évben jelentős fejlődésen ment át. A szerzők cikkükben ismertetik a leggyakrabban végzett műtéti eljárásokat. Felsorolják és értékelik a nagyfokú elhízás sebészetében alkalmazott műtéteket, a modernnek minősülő gyomorredukációs műtétektől kezdve a különböző bypass műtétekig. **Módszer és eredmények:** A szerzők beszámolnak továbbá az elmúlt 4 év alatt végzett 54 műtétükről és elért eredményeikről. Ezen idő alatt 52 gyomorszűkítő gyűrűt helyeztek fel laparoskopos módszerrel és két vertikális gastric band típusú beavatkozást végeztek. Halálozás vagy életet veszélyeztető szövödmény nem fordult elő. A legeredményesebb 4 betegük 18 hónap alatt átlagosan 116 kg-ot fogyott. A betegek meglévő diabeteze, hypertoniája, alvási apnoeja és mozgásszervi panaszai már 25%-os testsúlycsökkenés után részben vagy teljesen megszűnt. **Következtetések:** A gyakorlatilag irreverzibilisnek minősülő resectiós és bypass műtétekkel szemben a szerzők humánusabb és egyben fiziológiásabb megoldásnak tartják az állítható gyomorszűkítő gyűrű alkalmazását. Megállapítják, hogy a modern műtéti eljárások – a beteg együttműködésétől függően – megteremtik a reális lehetőséget a jelentős súlycsökkenés eléréséhez, a társbetegségek jelentős mértékű javulásához vagy megszűnéséhez és a műtét eredményeként a beteg újbóli szocializációjához. A szerzők saját és irodalmi adatok alapján megállapítják, hogy a műtéti kezelés – az elfogadható rizikóhatárokon belül – segíti a betegek rehabilitációját és lényegesen javítja életminőségüket.

**Kulcsszavak:** nagyfokú elhízás, resectiós és bypass műtétek, állítható gyomorszűkítő gyűrű, jelentős fogyás

**Modern surgical interventions in the treatment of morbid obesity.** *Introduction:* The incidence of obesity keeps increasing in the developed countries. This tendency can be observed also in Hungary. According to scientific literature the extremely obese patients die 12 times more often than ones with normal body weights in the same age. Even with the most thoroughly planned, performed and medicine supported diets it is impossible to achieve a weight loss of more than 10–15 kg. Thus it is the surgical solution from which more and more people around the world expect promising and permanent results. Only in Europe 30 thousand gastric band operations were performed in the last 6 years. *Aim:* The surgical treatment of extreme obesity has gone through tremendous improvement in the past 10 years. In the articles the authors describe the most often performed surgical procedures. They list and evaluate the used methods in the treatment of extreme obesity from the modern stomach reduction operations to the various bypass procedures. *Methods and results:* The authors also give a report on their 54 operations performed in the last 4 years and also on the achieved results. During this period they have mounted 52 gastric bands with laparoscopic procedures and performed 2 vertical gastric band operations. No deadly or life threatening complications have occurred in any cases. Four of their patients with the best weight loss results have lost an average of 116 kg in 18 months. The patients' diabetes, hypertension, sleeping apnea and other diseases have partially or completely disappeared after the loss of 25% of the body weight. *Conclusions:* The authors believe that the application of adjustable gastric bands is a more humane and more physiological solution than the practically irreversible resection and bypass operations. The authors state that depending on the patients' cooperation the modern surgical solutions give a real chance of significant weight loss. They help to cure the additional diseases and assist the re-socialization of the patient as well. Based on their own and literature data the authors claim that the surgical treatment -with acceptable risk- helps the rehabilitation of the patients and significantly improves their quality of life.

**Key words:** morbid obesity, resection and bypass, adjustable gastric band, significant weight loss

A nagyfokú elhízás az ipari társadalmak legerjedtebb, legnehezebben és legeredménytelenebbül kezelhető krónikus betegsége (WHO) (7). Az Egyesült Államok felnőtt lakosságának 30%-a jelentősen elhízott. Az amerikai nemzeti egészségügyi költségvetés az idén várhatóan 51,6 milliárd dollárt fordít a nagyfokú elhízás és szövődményei kezelésére. Ez az összeg várhatóan növekedni fog és a nagyfokú elhízás rövid időn belül az USA első számú egészségügyi problémája lesz. Az észak-amerikai földrészen a testsúlycsökkentésre évi 30 milliárd dollárt költenek, mindezt nagyrészt eredménytelenül (14). Az elhízás és a következményes betegségek gyógyítása az észak-amerikai államokon kívül más jóléti társadalmakban is a leggyakoribb és legköltségesebb betegségformává vált. A fejlett nyugat-európai államokban az egészségügyi költségvetés mintegy 5%-át fordítják a nagyfokú elhízás következtében kialakuló betegségek – sajnos sokszor hiábavaló – gyógyítására (7).

A nagyfokú elhízás komplex, multifaktoriális, krónikus betegség, ami a testi megjelenésen kívül magában foglalja a beteg szociális, viselkedésbeli, kulturális és pszichológiai attitűdjét is (13). Az elhízáshoz idővel nagy valószínűséggel társulnak az ún. második betegségek (hypertonia, 2. típusú diabetes, légzési és keringési zavarok, mozgásszervi panaszok, alvással kapcsolatos problémák, pszichés zavarok, stb.). A kezdetben reverzibilis betegségek a későbbiekben állandósulnak. A betegek gyakran már több „varázslatos” fogyókúrán túlvannak, de az ún. „jojó” effektus eredményeként mégis egyre túlsúlyosabbá válnak. A betegek e sikeretelenséget megélve elkeserednek, és „minden mind-egy” alapon szinte „eleszik a depressziójukat” (13).

## Módszer

1999. jan. 1. és 2002. dec. 31. között kórházunk sebészeti osztályán 54 nagyfokban elhízott beteget operáltunk. A betegek adatait az 1. táblázatban tüntettük fel.

A betegbeválogatás kritériumai az alábbiak voltak:

- 40 kg/m<sup>2</sup> feletti testtömeg index (BMI),
- 18–60 év közötti életkor,
- többszöri, sikertelen, ún. „jojó” fogyókúra,
- társbetegségek megléte, ezek kezelésének nehézsége vagy eredménytelensége,
- intragastricus ballonnal történő próbálkozás eredménytelensége,
- rendszerbetegség, hormonális ok, malignus betegség kizárhatósága,
- a testsúly, testséma miatti kilátástalanság érzése,
- motiváltság, kellő felelősségtudat és együttműködő készség.

A kizárási kritériumok az alábbiak voltak:

- kiskorúság (inkább intragastricus ballon javasolt),
- droggal vagy alkohollal való visszaélés,
- terhesség,

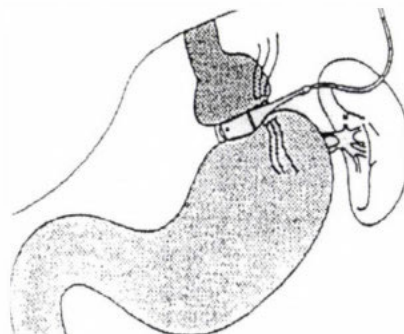
**Rövidítések:** SAGB = svéd típusú állítható gyomorgyűrű (swedish adjustable gastric band); gyártó: Obtech Medical AG; LAGB = lap-band típusú állítható gyomorgyűrű (laparoscopic adjustable gastric band); gyártó: BioEnterics Corp; VGB = vertikális gyomorgyűrű (verticalis gastric band)

- nem kezelt, labilis uni- vagy bipoláris depresszió,
- az együttműködés hiánya (a posztoperatív életmódbeli és diétás utasítások betartásának képtelensége),
- gyanítható vagy bizonyított szilikonallergia (csak a gyűrű esetén),
- az altatást kizáró súlyos cardiopulmonalis állapot,
- a felső gyomor-bél traktus visszatérő vérzése (nyelőcső-varicositas, aktív fekély),
- előzetesen diagnosztizált autoimmun vagy kötőszöveti betegség (SLE, IBD, M. Crohn, colitis ulcerosa), valamint
- immunsuppressióval járó vagy cytostaticus kezelés (9).

A nagyfokú elhízás kezelésére ma korszerűnek tartható műtétek közül mi azt a – legkevésbé megterhelő és legfiziológiásabb – laparoskopos technikát alkalmazzuk, melynek során sem a hasfal, sem a gyomor-bél traktus struktúrája nem kerül megbontásra, továbbá az eredeti (műtét előtti) állapot szükség esetén minden nehézség nélkül visszaállítható (1, 2, 3, 8). Ez a sebészeti technika az állítható gyomorszűkítő gyűrű (adjustable gastric band, AGB) felhelyezéséből áll, melynek műtéttechnikai leírását alább részletezzük.

A műtét altatásban történik. A túlsúlyos beteg (gyakran 200–220 kg) speciális fektetést, nagy teherbíró képességű műtőasztalt és egyedi műszerezettséget igényel. Az elaltatás után a beteg hasüregét 14–15 Hgmm nyomású CO<sub>2</sub>-dal fújjuk fel. Ezt követően 4–5 db 10 mm-es trokárt vezetünk a hasfalra át a hasüregbe. A máj eltartása után – mely annak nagy mérete, törékenysége és zsíros volta miatt sokszor az egyik legnehezebb feladat – feltárjuk a cardia tájékát. Ezt követően a gyomor kisgömbületes oldalán, a kiscsepleszen nyílást készítünk, majd a gyomor mögött óvatosan preparálva egy alagutat hozunk létre. A Hiszögben, a készítenő csatorna folytatásaként szintén megnyitjuk a gyomor serosaborítását, hogy a gyomorszűkítő gyűrűt át tudjuk vezetni a gyomor mögött. Ezt követően a gyomorba vezetett kalibráló szonda ballonját 25 ml fiziológiás sóval feltöltjük, majd a gyomor mögött átvezetett gyűrűt a ballon alatt összezárjuk. A gyűrű által biztosított belső átmérő így nem több, mint 10–12 mm. A műtét végén a gyűrű állító tartályához vezető vékony lumenű vezeték a hasfal elé hozzuk, majd összekapcsoljuk a vastag zsírréteg alatt, a fascián rögzített állító tartállyal, mely a gyűrű későbbi szűkítésére, ill. tágítására szolgál (1. ábra). Végül az állító tartály felett, valamint az eltávolított eszközök helyén a bőrt csomós öltésekkel egyesítjük.

A nem állítható, ún. vertikális gastric band (VGB) műtét során a gyomron körkörös varrógéppel lyukat „ütünk” és a nyelőcső „meghosszabbításaként” egy kapcsoló segítségével



1. ábra: Adjustable gastric band (AGB). Korlátozza a tápanyagfelvételt, nem bontja meg a gyomor-bél traktus egységét, nincs malabsorbtio, reverzibilis (a gyűrű bármikor felengedhető), a gyomor-duodenum jól vizsgálható

1. táblázat: A betegek adatai

	SAGB	LAGB	VGB
Betegszám	32	20	2
Ffi/nő arány	21/11	11/9	1/1
Preoperatív testtömeg (kg)	98–216 (144)	110–260(151)	134/157
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41–66 (49)	46–65 (52)	46/53
Társbetegségek:			
diabetes mellitus		22 (40,7%)	
hypertonia		36 (66,7%)	
mozgásszervi panasz		44 (81,5%)	
alvási apnoe		39 (72,2%)	
pszichés zavar		52 (96,3%)	
GERD		16 (29,6%)	

GERD = gastroesophagealis reflux betegség; SAGB = svéd típusú állítható gyomorgyűrű; LAGB = lap-band típusú állítható gyomorgyűrű; VGB = vertikális gyomorgyűrű



2. ábra: Vertikális gyomorgyűrű, vertical gastric band (VGB). Korlátozza a táplálékfelvételt, nem reverzibilis, a gyomor-duodenum vizsgálható, a költség „csak” a műtét költségét jelenti

2. táblázat: A műteti idők átlagai és a műteti módozatok

	SAGB	LAGB	VGB
Műteti idő átlaga (perc)	85	75	120
Műteti mód:			
laparoszkopos	32	20	1
nyitott	0	0	1
kézzel asszisztált	0	1	0
Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál			

ségével a gyomor elülső és hátsó falát összevarrjuk, majd egy érprotézisből vagy szilikonból készített szalagot varrunk gyűrűként a gyomorra (2. ábra).

Egy beteg kivételével minden esetben laparoszkopos módszerrel operáltunk, konverzióra egy esetben sem kényszerültünk. A műtettel kapcsolatos adatokat a 2. táblázat tartalmazza.

## Eredmények

Az eddig végzett műtéteinket követően súlyos szövődmény, életet veszélyeztető vérzés vagy reoperációt igénylő elváltozás nem fordult elő. A késői szövődményeket a 3. táblázatban tüntettük fel.

A fogyás ütemét és mértékét tekintve a betegek által elért eredmények igen figyelemreméltóak (4.

3. táblázat: Késői szövődmények

	SAGB	LAGB	VGB
Pouch ruptura	0	1	0
Gyűrűelmozdulás	1	1	0
Gyomorherniatio, falnecrosis	0	0	0
Átmeneti passzázs zavar	2	0	0
Portinfekció	3	3	0
Portdislocatio	1	1	0
Étkezési intolerancia	1	1	0
Erosio	0	0	0

Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

táblázat). Hét beteg képes volt két év alatt 100 kg feletti fogyást elérni minden – egészségi, fizikai vagy akár pszichés – károsodás nélkül. A betegek a műtétet követő életminősége összehasonlíthatatlan a műtét előtti időszakéval. Az általános tévhitell ellentétben a jelentős mértékű fogyás a betegek egészségét nem viseli meg, hiszen ez a fogyás nem több, mint átlagosan heti 1 kg-os súlyvesztés. A betegek gondos makro- és mikroelem-, valamint vitaminpótlásban részesülnek. Tekintettel arra, hogy ilyen mértékű fogyást követően a bőr már nem képes eredeti méretére összehúzódni (kivéve az arcot, ahol 30 éves kor alatt szinte teljes a restitúció), a betegek nagy részénél a későbbiekben bőrredukációs plasztikai műtét válik szükségessé.

## Megbeszélés

A nagyfokú elhízás a mortalitást és a morbiditást tekintve is jelentős kockázati tényező. A teendőket az obesitas mértéke határozza meg (5. táblázat).

Az elmúlt 10 évben a modern sebészi módszerek kialakulása és fejlődése lehetővé tette, hogy a gyomor-bél traktus struktúrájának megbontása nélkül is sikeresen kezeljük a nagyfokú elhízást. Ezek a beavatkozások a tápanyagbevitel mennyiségét korlátozzák, és így érik el az energiabevitel minimalizálását.

A korábbi eljárások során a csökkent energiabevitelt és tápanyagfelszívódást a gastrointestinalis trak-

4. táblázat: A fogyás mértéke (kg) és aránya a műtét előtti testsúlyhoz viszonyítva

	Műtési módok		
	SAGB	LAGB	VGB
1. hó	8–21 (14) 9,5%	7–19 (13) 8,8%	9 (6,1%)
3. hó	18–32 (23) 15,6%	19–30 (22) 15%	17 (11,6%)
6. hó	28–43 (33) 22,5%	26–38 (31) 21,1%	24 (16,3%)
12. hó	35–62 (47) 32%	34–60 (46) 31,3%	41 (27,9%)
18. hó	40–92 (56) 38,1%	39–98 (55) 37,4%	50 (34%)
24. hó	44–117 (61) 41,5%	42–127 (61) 41,5%	55 (37,4%)
36. hó	66–131 (67) 45,6%	58–130 (66) 44,9%	61 (41,5%)

5. táblázat: Teendők az obesitas mértéke szerint

Obesitas mértéke	BMI	Teendő
Normális testsúly	≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	nincs
Túlsúlyos állapot	25–29 kg/m <sup>2</sup>	fogyókúra, mozgás
Elhízás I. fokozat	30–35 kg/m <sup>2</sup>	erőteljes fogyókúra, mozgás
Elhízás II. fokozat	35–40 kg/m <sup>2</sup>	belgyógyászati kezelés
Elhízás III. fokozat	> 40 kg/m <sup>2</sup>	sebészi kezelés

tus megrövidítésével (jejunocolicus bypass; JCB), illetve vékonybélshuntöklével (jejunoilealis bypass; JIB) vagy a gyomor resectiójával érték el. Ezek a módszerek nagymértékben befolyásolták az anyagcserét, különböző hiányállapotokat teremtettek, és az eredeti állapot gyakran nem vagy csak heroikus műtéttel volt visszaalakítható (8).

### Ma már nem korszerű sebészeti eljárások

Intestinalis bypassműtétek: jejunoilealis, jejunocolicus bypassműtétek.

E műtéteket 1960-tól egészen a 70-es évek végéig végezték nagy számban, melyek nagyon sok panaszsal jártak a betegek számára. A közvetlen perioperatív mortalitás igen magas volt (10%), melynek okát elsősorban a műtét utáni elektrolitzavar képezte (az ileum mint felszívó felület kiiktatózott). A leggyakoribb szövődmények a profúz hasmenés, a steatorrhea, a májkárosodás, az oxalaemia és oxaluria voltak. A legnagyobb problémát az ún. „vak bélkacs szindróma” okozta. Az anaerob baktérium kontamináció miatt kínzó bélgázosság, flatulentia valamint polyarthralgia alakult ki. Ezen beavatkozásokat ma már nem végezzük, alkalmazásuk indokolatlan és felesleges.

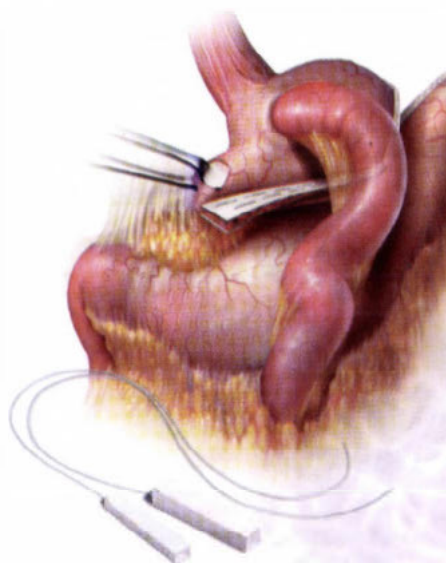
### Modern műtési eljárások

Jellemzőjük, hogy a beavatkozás szinte minden alkalommal kivitelezhető laparoszóppal segítségével. Miután a műtét minimálisan invazív módszert jelent, az a nagyfokban elhízott beteg számára kevésbé megterhelő, mindössze néhány, 2–3 napos kórházi tartózkodást igényel, továbbá nincs sebgyógyulási zavar sem, ami a vastag zsírréteg miatt egyébként igen gyakori lenne.

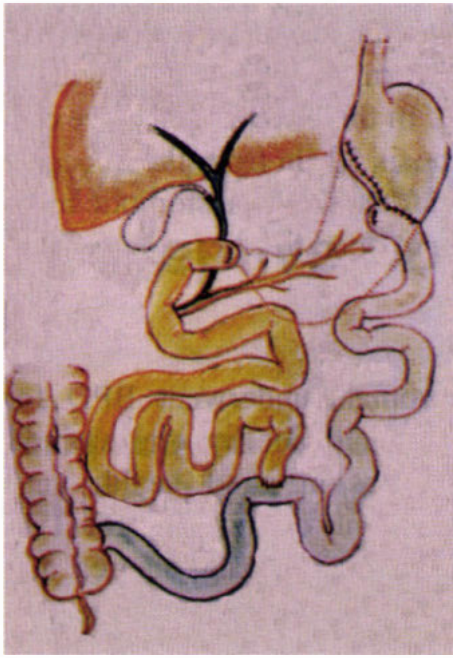
A nem gastric band típusú beavatkozások a világon leggyakrabban alkalmazott műtétek közé tartoz-

nak, melyek vagy a tápanyagfelvételt korlátozzák (gyomorredukciós, gastroplasticus műtétek, verticalis gastric band: VGB, 2. ábra) vagy a tápanyagtranszportot gyorsítják (Roux-Y gastric bypass: RGB, 3. ábra) vagy a kettőt ötvözik (biliopancreaticus duodenalis switch: BPDS, 4. ábra). Ezek a – kétségtelenül hatékony – módszerek szerintünk mind mechanikus, mind fiziológiás szempontból a gastrointestinalis traktus komoly átalakításával járnak. A fogyás mértéke kielégítő, és a betegek életminősége is jó abban a tekintetben, hogy szinte mindent és minden mennyiségben ehetnek, ugyanakkor azonban komoly malabsorbtíóval és hasmenéssel kell számolniuk: a beteg egész életében „egyik kezével a hűtőszekrény ajtaját fogja, míg a másikkal a WC-ajtót nyitja”. A másik ellenérzésünk a módszerrel szemben az, hogy ha a beteg elérte az ideális testsúlyt, akkor sincs egyszerű „megállj”, a gastrointestinalis traktus visszaalakítása ugyanis heroikus sebészi feladatot jelent.

Az általunk is alkalmazott és ismertetett gastric band típusú eljárás a fent említett hibákat kiküszöbölő, reverzibilis és funkcionális szempontból a fiziológiás állapothoz közeli. Ha a betegek az előírt diétás és életmódbeli előírásokat betartják, a fogyás ered-



3. ábra: Roux-Y gastric bypass (RGB). Korlátozza a táplálékfelvételt, gyorsítja a tápanyag-transzportot, csak nagy műtét árán alakítható vissza, a gyomor-duodenum nem vizsgálható



**4. ábra:** Biliopancreaticus duodenal-switch (BPD/DS). Korlátozza a táplálékfelvételt, gyorsítja a tápanyag-transzportot, gyakori a malabsorptio, csak igen nagy műtéttel alakítható vissza, a gyomor-duodenum nem vizsgálható

ménye egyértelmű és nem ritka az 1 év alatti 40–50 kg-os, de a 100 kg-os maradandó fogyás sem (8). A módszer lényege egy állítható tágasságú gyomorgyűrű felhelyezése a gyomorra közvetlenül a cardia alatt, melynek révén a képzett kis, kb. 25–30 ml űrtartalmú gyomor igen gyorsan megtelik táplálékkal (1. ábra).

A betegek életminősége a jelentős fogyást követően ugrásszerűen javul. A kísérő társbetegségek teljesen megszűnhetnek, vagy a kezeléshez szükséges gyógyszerek mennyisége nagymértékben csökkenthetővé válik. A fiatal betegek ismét normális párkapcsolatot tudnak kialakítani, társadalmi izolációjuk megszűnik.

A túlsúllyal küszködő, nagymértékben elhízott beteget hazánkban sajnos ma még akaratgyenge,

sajnálatra méltó embernek tartják, sőt egyenesen hibáztatják. A nagyfokú elhízást itthon még nem tekintik kezelést igénylő, komoly betegségnek. Ezek a személyek azonban olyan krónikus betegek, akik társbetegségeikkel együtt az egészségügyi költségvetés igen magas hányadát igénylik hazánkban is. Mindez jelentős közvetlen (társbetegségek) és közvetett (munkaéptelenség) költséget jelent a társadalomnak.

Jelen munkánkban a más módon nem gyógyítható betegség kezelésének egy igen ígéretes formáját kívántuk bemutatni. A módszer elérhető, sőt, ha számításba vesszük, hogy az egészségbiztosító a társbetegségek gyógyítására néhány hónap vagy év alatt többet költ, mint amennyibe a gyűrű a műtéttel együtt kerül, akkor az eljárás nemcsak hatékony, hanem mindezen túl gazdasági szempontból is rentábilisnak minősül.

**IRODALOM:** 1. Bende J., Ursu M., Csizsár M.: A kóros kövérség modern sebészi kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2002, 7, 179-181. – 2. Bende, J., Ursu, M., Csizsár, M.: Treating morbid obesity with laparoscopically placed adjustable gastric band. Acta. Chir. Hung., 1999, 5, 15-18. – 3. Bende, J., Ursu, M., Csizsár, M.: Laparoscopic adjustable gastric banding in Hungary: initial experiences. Obesity Surgery. 2003. megjelenés alatt – 4. Brolin, R. E.: Bariatric surgery and long-term control of Morbid obesity. JAMA, 2002, 288, 2793-2796. – 5. Brolin, R. E., Gorman, J. H., Cody, R. P.: Are vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass? J. Gastrointest. Surg., 1998, 2, 436-442. – 6. Clark, M. M., Rugerio, L., Pera, V. Jr. és mtsai: Assessment, classification and treatment of obesity: behavioural medicine perspective. In Psychiatric care of the medical patient. Szerk.: Studemire, A., Fogel, B. S. Oxford Univ. Press, N.Y., 1993, 903-926. old. – 7. Colditz, G.: Economic costs of obesity. Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55 (Suppl. 2), 503-507. – 8. Deitel, M., George, S. M., Cowan, Jr.: Update: Surgery for the Morbidly Obese Patient. FD-Communications Inc. Toronto, Canada. 2000. Jun. – 9. Deitel, M., Shahi, B.: Morbid obesity: selection of patients for surgery. J. Am. Coll. Nutr., 1992, 11, 457-462. – 10. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Odgen, C. L. és mtsai: Prevalence and trends in obesity among us adults 1999-2000. JAMA, 2002, 288, 1723-1727. – 11. Pados Gy.: A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres kezelési lehetőségek elhízásban. Gyógyszereink, 2001, 51, 105-109. – 12. Rösner, S.: Defining success in Obesity Management. Int. J. Obes., 1977, 21 (Suppl. 1), 2-4. – 13. Weiner, R.: Neue Chancen bei Adipositas. TRI-AS, Verlag, Stuttgart, 2002. – 14. Wolf, A. M., Colditz, G. A.: Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. Obes. Res., 1998, 6, 97-106.

(Bende János dr., Budapest, Péterfy S. u. 8–20. 1076)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint  
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatokat,  
ösztöndíjak felhívásait  
15 sor terjedelmig  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelelmeig.

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai 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 elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7900 Ft

## Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséit, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuskuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.



Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 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

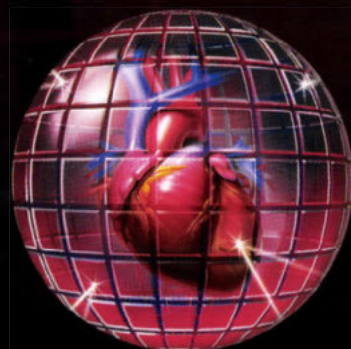


GYEDÜLLÁLÓ EREDMÉNYEK

**X-S**  **LVD**

Az X-SOLVD<sup>3</sup> vizsgálatban a SOLVD<sup>1,2</sup> vizsgálat  
közel 7000 betegét követték nyomon  
a vizsgálat lezárása után 9 éven át.

Az X-SOLVD<sup>3</sup> vizsgálat eredménye bizonyította,  
hogy a SOLVD Prevenciós ágában<sup>a</sup>  
néhány éves



**Renitec** -kezelés

**behozhatatlan előnyt**

**jelentett 12 éven keresztül.**

<sup>a</sup> A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 éves Renitec- vagy placebokezelésre.<sup>1</sup>

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

**X**  
**S**  
  
**L**  
**V**  
**D**

# A Renitec

**a legtöbbet vizsgált<sup>4</sup> és az egyetlen ACE-gátló,  
mely több mint egy évtized után is  
bizonyítottan előnyt nyújt.<sup>3</sup>**



A Prevenciós ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást** ( $p=0,0008$ ) **és**
- **14%-kal az összmortalitást** ( $p=0,001$ ) **rizikóját.**<sup>3</sup>

**Referenciák:**

1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 327:685-691,1992
2. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 325:293-302,1991
3. Jong, P et al.: Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 361:1843-1848, 2003
4. SciSearch adatbázis, 2001. július

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.

\*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata  
A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye  
06-2004-RNT-03-H-05-JA



**MSD**

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

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

## A kábult és a hibernált szívizomzat mai szemlélete

Simon Kornél dr.<sup>1</sup> és Czuriga István dr.<sup>2</sup>

Siófok Város Kórház, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Simon Kornél dr.)<sup>1</sup>  
 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,  
 Tüdő-Szív Klinika (igazgató: Édes István dr.)<sup>2</sup>

A szerzők tárgyalják a prompt reverzibilis ischaemia, a kábult szívizomzat és a hibernált myocardium kórtanát. Megadják a fogalmak definícióját, áttekintik a kábult myocardium és a hibernált szívizomzat klinikai megjelenési formáit, diagnosztikáját (a két állapot elkülönítésének lehetőségeit), a klinikai lefolyást, a várható prognózist, valamint a kezelés módjait. Végül érintik a prompt reverzibilis ischaemia, a kábult myocardium, a hibernált szívizomzat és az ischaemiás prekondicionáltság bonyolult összefüggéseit.

**Kulcsszavak:** szívizom-ischaemia, kábult szívizomzat, hibernált szívizomzat

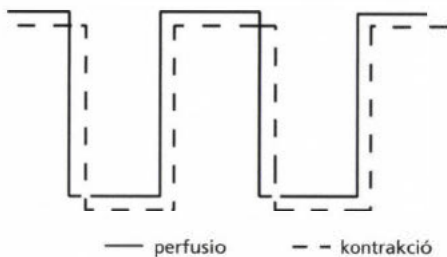
**Present conception of stunned and hibernating myocardium.** A short review is presented about similarities and dissimilarities in pathophysiology of prompt reversible ischemia, stunned and hibernating myocardium. Definitions of these entities are given. Characteristics of clinical appearance, diagnostic procedures, natural history, prognosis and therapeutic modalities of stunned and hibernating myocardium are reviewed, respectively. Interrelations between prompt reversible ischemia, stunned, hibernating myocardium and ischemic preconditioning are briefly reported.

**Key words:** myocardial ischemia, stunned myocardium, hibernating myocardium

A kábult (stunned), a hibernált myocardiumot, valamint az ischaemiás prekondicionáltságot ún. ischaemia-rokon állapotoknak szokás nevezni (13). A jelzett entitások patogenezisét valóban a klasszikus ischaemia mechanizmusából célszerű közelíteni.

A szívizom-ischaemia (1. ábra) oka valamely coronariaarteria ellátási területében bekövetkező hirtelen perfusiosökkenés, ami azonnali anyagcsereváloszásokhoz vezet. Ennek jellemzői az anaerob glikolízis előtérbe kerülése (a glukózoxidáció visszaszorulása),

következmenyes laktát felszaporodás, az érintett szívizomterület energia-egyensúlyának elvesztése: a szöveti makroerg foszfát (előbb a kreatin-foszfát, majd az ATP) koncentráció csökkenése (9, 10). Mindezzel egyidőben a szívizom mechanikai funkciója felfüggesztődik. A kontraktilitás ezen leállása már akkor bekövetkezik, amikor a szívizom ATP-tartalma még jelentős (csökkent, de nem teljesen depletált), ezért nevezik e jelenséget funkcionális „down” regulációnak (3, 10). Utóbbi megjelölés jogossága mellett szól az a tény is, hogy a perfusio helyreállítását azonnal követi a kontraktilitás rendeződése is (prompt reverzibilis ischaemia). Az ischaemiás szívizom ultrastruktúrájában bizonyos eltérések (mitochondriumduzzadás, membrántöredezés) esetenként észlelhetők (10).



**1. ábra:** Prompt reverzibilis ischaemia  
 1–4. ábrákon a képzeletbeli koordináta rendszer vízszintes tengelyén az idő, a függőleges tengelyén a perfusio és contractio szerepel (a témában közölt közlemények hagyományoknak megfelelően)

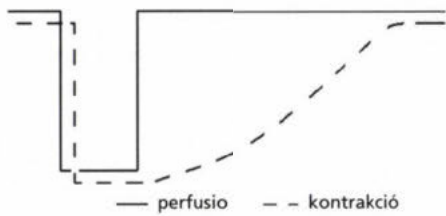
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A Debreceni Kardiológiai Napokon (2003) elhangzott előadás alapján

### Myocardium stunning

#### Patogenezis

A kábult szívizomzat kórélettana sok vonatkozásban megegyezik az ischaemiával (2. ábra). A szembetűnő különbség az, hogy a perfusio rendeződését nem követi azonnal a mechanikai funkció helyreállása (perfusion – contraction mismatch), a kontraktilitás megindulása 1–2 órát, napot, esetleg hetet igényel (7, 9, 13). Ez a disszociáció minden bizonnyal a sú-



2. ábra: Stunned (kábult) myocardium: perfusion-contraction mismatch

lyosabb ischaemiával, illetve az ezt követő reperfúzióval, és ezek következtében létrejövő súlyosabb ultrastrukturális károsodással (sarcolemma, mitochondriummembrán, kontraktilis protein, mátrixelemek töredezése, vacuolizált mitochondriumok megjelenése) áll kapcsolatban (7, 9, 12, 13). A stunningra jellemző ultrastrukturális károsodást okozó ischaemiás és reperfúziós ártalmat oxigén szabad gyökök, peroxinitritgyökök képződésével, valamint a cytosol Ca-koncentrációjának fokozódásával hozzák kapcsolatba (7, 9, 10, 11). Teleologikus értelemben úgy fogalmazható, hogy a kábult myocardium felfüggeszti legenergiagényesebb funkcióját, a mechanikus munkát, és teljes energiáját az ultrastrukturális laesiók reparációjára fordítja.

A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy a kábult szívizomzat reperfúzióját közvetlenül követő hyperaemiás (hyperperfúziós) rövid periódusban átmeneti hiperkontraktilitás észlelhető az érintett szívizomterületen (7). Ezen jelenség után lép fel a fent leírt perfusion-contraction mismatch.

Mindezek alapján a kábult szívizomzat az alábbiak szerint definiálható: postischaemiás reverzibilis bal kamra funkciózavar, melynek létrejöttében az ischaemiás és reperfúziós szívizom-károsodás együttesen szerepel (9, 10, 11). A stunning nagyfokú hajlamot mutat a spontán rendeződésre (7, 10).

## Klinikai megjelenés

A kábult szívizomzat létrejöhet bármilyen okú ischaemia eredményeképp, ha az megfelelő súlyosságú (1. táblázat). Primer coronariaperfúzió-károsodással vezet stunning kialakulásához az instabil angina, a korán reperfundált akut myocardialis infarctus, a percutan coronariaintervenció, valamint a coronaria bypassműtét; szekunder mechanizmus szerepeltethető a fizikai terhelést követő, illetve a bal kamra hypertrophiában gyakran észlelhető stunning patogenezisében (10, 12, 13). Az ischaemia nem kizáró-

### 1. táblázat: A stunning lehetséges okai

Instabil angina  
PTCA  
Coronaria bypass  
AMI korai reperfúziója  
Fizikai terhelés  
Bal kamra hypertrophia  
Cardioversio (pitvari stunning)

lagos oka a stunning létrejöttének. Elektromos cardioversio során jól ismert jelenség, hogy a sinusrhythmus helyreállítását követően a pitvarok mechanikus funkciója napokkal, hetekkel később rendeződik. Az elektromos és mechanikai pitvarfunkció ezen disszociációjának oka az elektromos shock által létrehozott reverzibilis pitvari izomkárosodás (10). A jelenség gyakorlati következménye az (elektromos értelemben) „sikeres” cardioversiót követő 3–5 hetes kötelező antikoaguláns kezelés (11).

A kábult szívizomzat mindig jelen van a szívinfarctus széli zónájában: az irreverzibilis myocardiumnecrosist az ép szívizomzat felé a reverzibilisen károsodott kábult myocardium választja el (7, 13).

Nem ritka a stunned myocardium „tisza” (szívizomelhalással nem kísért) formájának megjelenése. Ennek klinikai képe jól körülhatárolható: a típusos klinikai anginás rosszullét rendeződik, myocardiumspecifikus szérumszint emelkedés (azaz necrosis) azonban nem mutatható ki. Az akután észlelhető regionális falmozgászavar a klinikai tünetek rendeződése után változatlanul fennáll (a perfusion-contraction mismatchnek megfelelően), az akut szakban típusos ST-segély-elértést mutató regionális ischaemiás EKG-eltérések átmenetileg rendeződnek, majd az akut rohamot követő első 24 órában ugyanezen elvezetésekben invertált T-hullámok jelennek meg, melyek fokozatosan (1–2 nap, illetve 1–2 hét alatt) normalizálódnak (19). Ezen postischaemiás T-hullám-inverziót a stunning szenzitív (de nem specifikus) jelének tartják (8, 17).

## Diagnózis

A „tisza” stunning diagnózisa a fent leírt klinikai kép alapján lehetséges. Kórjelző a perfusion-contraction mismatch kimutatása: a szívizom-perfúzió megfelelő izotópmódszerrel [SPECT: sestamibi (Tc), tallium, PET: rubidium, jelzett NH<sub>3</sub> vagy H<sub>2</sub>O], kontraszt echóval, MRI-vel, a mechanikai funkciót megfelelő képalkotó eljárással (echo, MRI, ventriculographia) lehet megjeleníteni.

A nyugalmi kontraktilitászavart mutató kábult szívizomzat életképessége megfelelő eljárásokkal bizonyítható (PET: jelzett fluoro-deoxiglukóz, acetátfelvétel, SPECT: jelzett palmitinsav-felvétel, talliumredistribúciós vizsgálat, MRI módszerek). A kábult szívizomzat anyagcseréjét egyesek az ép szívizomzattal megegyezőnek találták, mások fokozott glukóz felvételt tudtak demonstrálni (9, 13). A kábult szívizomzat diagnózisában jelentős szerepet játszik az ún. „kontraktilis rezerv” kimutatása. Sympaticomimetikus ingerek (pl: alacsony dózisu dobutamin iv. adása), vagy szívizom-perfúziót növelő szerek (pl nitroglycerin) hatására a hypo- vagy akinesist mutató stunning myocardiumszegment átmeneti kontrakcióra bírható, ezzel is igazolva életképességét (7, 10, 13).

## Klinikai lefolyás és kezelés

A kábult szívizomzat nagyfokú spontán regenerációs hajlamot mutat (7, 13). Ezt a készséget a fent említett rezerv kontraktilitás előhívása sem rontja: pozí-

tív inotrop ingerlés nem károsítja a kábult szívizomzatot, nem késlelteti regenerációját, legalábbis addig nem, amíg nem okoz ischaemiát (7, 13). Amennyiben ischaemia indukálódik, az ischaemia súlyosságától függően akut szívizom-károsodás keletkezhet, mely hozzáadódhat a stunningban obligát módon jelen levő ultrastrukturális laesiókhoz, ami a necrosisküszöb csökkenését eredményezheti (9, 11, 13).

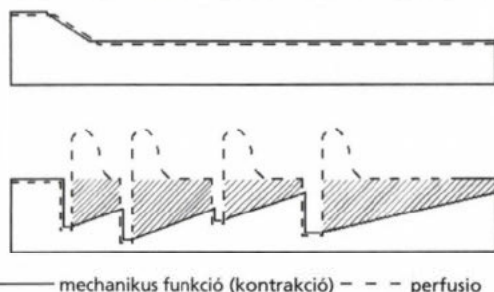
Az elmondottakból következik, hogy a kábult szívizomzat spontán gyógyulásának elősegítésében alapvető fontosságú az ischaemiás attackok kerülése. Ilyen értelemben ajánlott a fizikai terhelés kerülése, ágynyugalom, béta-receptor-blokkolók adása (9, 11). Amennyiben a fenyegető ischaemiás epizódok oka a culprit coronaria laesio instabilitása, annak gyógyszeres „hűtése” (vérlemezke-inaktívátorok, alacsony tömegű heparinok, spasmusoldó nitroglycerin, kalciumcsatorna-gátlók, statinok adása) javasolt (7, 11). Ésszerűnek tűnik anyagcsere-promoterek (trimetazidin, GIK-oldat) alkalmazása a reperáció elősegítése céljából, evidenciák azonban nem állnak e tekintetben rendelkezésre. Kísérletes körülmények között az ischaemia előtt alkalmazott ACE-gátlók, kalciumcsatorna-gátlók, béta-receptor-blokkolók mérsékelni tudták a postischaemiás szívizom-károsodás (stunning) mértékét (9, 11, 13).

Klinikai körülmények között akkor merül fel elháríthatatlanul és sürgetően a kábult szívizomzat mechanikai funkciójának javítása, amikor a bal kamra teljesítmény jelentősen deprimált (myocardialis infarctus, bypassműtétet követő kritikus periódus). Ilyen esetekben a klinikus megengedett módon nyúl az inotrop szerekhez, melyek alkalmazásától sok esetben eredményt lát (7, 13).

## Hibernált myocardium

### Patogenezis

A hibernált szívizomzat kialakulását két mechanizmussal szokták jellemezni (3. ábra). Az ún. „true hibernating” („valódi hibernáltság”) elmélet szerint a szívizomzat vérellátása lassan, fokozatosan csökken (obliteratív coronariamegbetegedés következtében) olyan észrevétlenül, hogy detektálható ischaemia (lactacidosis) nem is keletkezik (9, 11, 12, 13).



3. ábra: A valódi hibernáltság és a repetitív stunning modellje

Mindemellett ezen állapotban is létrejön az érintett szívizomzat makroerg foszfát (ATP) tartalmának csökkenése, illetve a myocardium mechanikus funkciójának felfüggesztése (funkcionális „down” reguláció) (9, 11, 12). A hibernált myocardium jól definiált ultrastrukturális elváltozásokkal jellemezhető: megnő a szívizomsejtek glikogéntartalma, nagyszámú, a normálnál kisebb mitochondriumok jelennek meg, a sarcoplasmás reticulum mennyisége csökken, felszaporodik az interstitium (3, 7, 9). A kontraktilis fehérjék jelentős involúciót mutatnak, akár el is tűnhetnek („bebalzsamozott” szívizom) (1). A hibernált szívizomzat egészében dedifferenciálódást mutat: embrionális gének, illetve fehérjék expresszálódnak (3, 7). A másik elmélet szerint a kellően súlyos ischaemia az ismert módon perfusion-contraction mismatch állapotot eredményez, mielőtt azonban a kontrakció helyreállna, egy újabb ischaemiás inzultus újabb funkciókárosodást eredményez. Az érintett szívizomzatban e repetitív stunningos attackok következtében permanens perfusion-contraction mismatch prolongálódik, és ezen állapot eredményeképp jelennek meg a fent leírt ultrastrukturális elváltozások (9, 11).

Mindezek alapján a hibernált myocardium definíciója: olyan reverzibilis bal kamra diszfunkció, amely a spontán rendeződésre semmiféle hajlamot nem mutat (3). Utóbbi tény elválaszthatatlan a hibernált szívizomzathoz tartozó coronariaarteria súlyos, szignifikáns stenosis okozó szűkületétől. Ha pedig ez így van, akkor fel kell tételezni a mindennapi étellel járó terhelések okozta ismétlődő ischaemiás attackokat, ami viszont a repetitív stunning elmélet mellett szól (3).

### Klinikai megjelenés

Rahimtolá klasszikus leírása (13) szerint a hibernált myocardium mint pseudoaneurysma, (pseudoinfarctus) jelenik meg, ami a szívizomzat körülírt területének falelvékonyodását, a globális bal kamra funkció jelentős romlását idézheti elő. Az időskori pumpafunkció-romlás hátterében legtöbbször a szívizom-hibernáció mechanizmusát kell feltételezni (13). A kórkép észrevétlenül, gyakran klinikailag nyilvánvaló ischaemiás esemény (angina, infarctus) nélkül jön létre (4). Természetesen kialakulhat a hibernáltság manifeszt infarctus mellett is, ekkor az infarctus nagyságához képest aránytalanul nagy bal kamra funkcióromlás hívja fel a figyelmet a hibernált myocardium jelenlétére.

### Diagnózis

A perfúziós vizsgálatok önmagukban limitált segítséget nyújtanak a hibernált myocardium diagnózisában. Az érintett szívizomszegmens alapperfúziója lehet alacsony (true hibernating elmélet) (3, 13), lehet normális (repetitív stunning elmélet) (3, 9). Az indukálható perfúziókapacitás csökkent volta kötelező módon jellemző a hibernált szívizomzat jelenlétére (3). A perfusion-contraction mismatch az egyik elmélet szerint permanensen jelen van, a másik sze-

rint nem feltétlenül. A klasszikus felfogás szerint a hibernált myocardiumra jellemző az ún. perfusion-metabolism mismatch: az érintett szívizomterület fokozott glukózfelvétele demonstrálható a perfusióhoz képest (3, 9). A fokozott glukózfelvétel nem jelent fokozott glukózoxidációt, sokkal valószínűbben utal a glikogénszintézis normálist meghaladó mértékére (3). A hibernált myocardium diagnózisában is segítséget nyújthat az ún. kontraktilis rezerv kimutatása: megfelelő inotrop ingerekkel a nyugalmi kontraktilitáshiány átmenetileg áttörhető (3, 4, 9). Ez a jelenség azonban nem kötelezően jelentkezik: a hibernált myocardium legelőrehaladottabb formájában, ahol a sarcomer leépülése jellemző (bebalzsamozott szívizomer) a kontraktilis elemek hiánya miatt az inotrop ingerlés nem fog kontrakciót eredményezni (7). Éppen ezért a hibernált myocardium kimutatásában az életképesség anyagcseremódszerekkel (PET, SPECT, MRI) történő igazolása érzékenyebb eljárás, mint a kontraktilis rezerv demonstrálása. Az inotropokra adott pozitív válasz viszont jóval specifikusabb mint az anyagcsere kimutatása, azaz nagyobb biztonsággal jelzi a revascularisatiót követően várható rövid távú kontraktilitás-javulást (7).

Felvetődik a kérdés, hogy miképpen különíthető el a kábult és hibernált myocardium. Az elmondottakból látható, hogy a felsorolt módszerek (perfusio, perfusion-contraction mismatch, kontraktilis rezerv előhívása) önmagukban nem alkalmasak az elkülönítésre. A korábban jellemzőnek tartott perfusion-metabolism mismatch (a hibernált szívizomzat fokozott glukózfelvétele) a kábult myocardiumban is esetenként észlelhető. A klinikusnak nem egy vizsgálat, hanem bizonyos jelenségek együttes előfordulása ad támpontot az elkülönítésben: amennyiben egy myocardiumszegmens tartósan mutat diszfunkciót (hypo-, akinesist, esetleg dyskinesist, vagy akár falelvékonyodást, sőt kiboltosulást is), ugyanakkor, ha megfelelő anyagcsere-aktivitás demonstrálható, különösen ha ezen szegmens dobutaminnal kontrakcióra bírható, akkor kimondható, hogy hibernált myocardiumról van szó (3, 13).

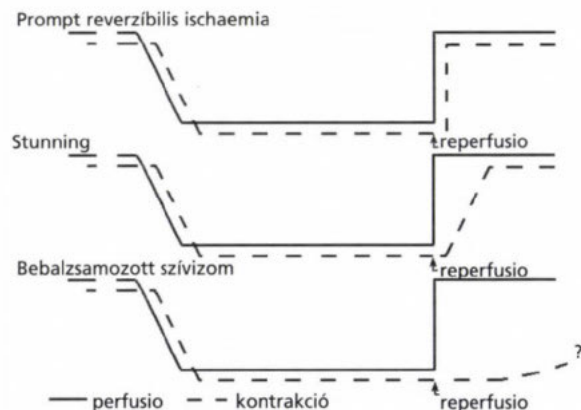
A hibernált szívizomzat anyagcseréjéről alkotott ismereteink az utóbbi időben jelentősen gyarapodtak. Ferrari munkacsoportja revascularisatióra szánt bal coronaria leszálló ág szűkületben szenvedő betegek két alcsoportját különítette el annak alapján, hogy az ellátási területet képező kamrai septum nyugalmi mozgása normális volt-e vagy hiányzott (akinesis) (5). Utóbbi alcsoportban korábbi infarctus nem szerepelt, így az akinesis okául hibernáltságot tétéleztek fel. Mindkét alcsoport betegeiben bypassműtéttel revascularisatiót végeztek, aminek során aortaleszorítást alkalmaztak, azaz standard időtartamú és súlyosságú myocardiumischaemiának tették ki mindkét alcsoport (hibernált és normális szívizomzatú) betegeit. Azt tapasztalták, hogy a hibernált myocardium glukóz, piruvátfelvétele jelentősen nagyobb volt, laktát és oxigén szabad gyök termelése, valamint a micronecrosist jelző CK-felzabradulás mértéke pedig szignifikánsan kisebbnek bizonyult, mint a normális szívizomzatban észlelt értékek. Mindez arra utal, hogy a hibernált szívizomzat

anyagcseréje nagyfokban módosult olyan irányba, aminek eredményeképp kifejezett védettség alakult ki az ischaemiás ártalommal szemben. A hibernált szívizomzat – ezen markáns anyagcsere-módosulást és a leírt ultrastrukturális átalakulást figyelembe véve – krónikus adaptációnak tekinthető, szemben a stunninggal, ami sokkal inkább akut szívizom-károsodásként fogható fel (9). Ha azonban szem előtt tartjuk, hogy az egyetlen stunningos ártalom a repetitív stunningos attackokon keresztül vezet a hibernált szívizom kialakulásához, akkor nyilvánvaló, hogy a stunning és a hibernáltság között folyamatos átmenetet kell feltételezni.

#### Klinikai lefolyás és kezelés

A hibernált szívizomzat a spontán rendeződésre semmiféle hajlamot nem mutat (3, 4, 11). Bárminnyire is eredményesen adaptálódott az ischaemiás ártalom elhárítására a hibernáltság, a prognózis eredőjét a kiváltó ok, vagyis az állandó perfusiozavart okozó súlyos coronariastenosis határozza meg. Ennek megfelelően a hibernált szívizomzatban gyakoriak a silent ischaemiás rohamok, igen nagy az infarctus bekövetkezésének valószínűsége, a klinikai prognózis rossz (7, 9).

Az elmondottakból következik, hogy a gyógyítás kézenfekvő módja a revascularisatio. Az így létrehozott reperfusio után a hibernált szívizomzat háromféleképp viselkedhet (4. ábra). A hibernált myocardium egy része a reperfusiót követően azonnal helyreállítja mechanikus funkcióját (prompt reverzibilis ischaemia) (5, 12), más területeken a reperfusió ártalom stunningot eredményez, aminek reparációja napokat, heteket vehet igénybe (9, 13). A hibernált myocardium azon területében, ahol a kontraktilis elemek jelentős csökkenése van jelen (bebalzsamozott szívizomzat), a revascularisatiót követően hónapokat igényel a mechanikus funkció javulása: ennyi idő szükséges a kontraktilis elemek újraépüléséhez (3, 7). Ezen időszak tartós mechanikus keringéstámogatást (arteficiális szív) igényelhet. A bebalzsamozott myocardium revascularisatiójával egyesek



4. ábra: A hibernált myocardium arteficiális reperfusiójának kimenetele

kiváltani remélik a szívtranszplantációk egy részét (4). Mindemellett evidenciák állnak rendelkezésünkre, hogy a több hónapig tartó nagy dózisú carvedilolkezelés javítani tudja a hibernált szívizomzat funkcióját, mégpedig annál kifejezettebben, minél súlyosabb a bal kamra funkcióromlás, illetve minél kiterjedtebb a hibernáció (6, 14, 16). Ha azonban ezen, gyógyszerrel elérhető funkciójavulás mértékét hasonlítjuk a revascularizációval elérhető ejectiósi frakció növekedéshez, akkor az utóbbi sokkal jelentősebbnek mutatkozik. Jelenleg nem állnak bizonyítékok rendelkezésünkre a tekintetben, hogy a hibernált myocardium gyógyításában a gyógyszeres vagy a revascularisációs módszer az egyértelműen hatásosabb eljárás.

## A stunning, a hibernáltság az ischaemiás prekoncionáltság összefüggése

Ismert, hogy az ismételt, rövid ischaemiás epizódok a szívizomzatban egy komplex védekező mechanizmust aktiválnak, melyet ischaemiás prekoncionáltságnak nevezünk (15). Bonyolult alkalmazkodásról van szó, melynek perfúziós, anyagcsere-, funkcionális komponensei vannak, melyek pár percen belül aktiválódnak, s 1–2 órán át hatnak (first window of protection, klasszikus prekoncionáltság), illetve de novo fehérjeszintézist követően egy későbbi védekező mechanizmus is életbe lép (second window of protection), mely napokon át fejti ki hatását (9, 11, 18). Mindennek eredményeképp ugyanazon ischaemiás roham az ischaemiás prekoncionáltságot követően kisebb szívizomártalmat (stunningot, necrosist, ritmuszavart) fog eredményezni, mint annak előtte (10, 20). Ezen felfogás szerint a hibernáltság – mint legkrónikusabb (ultrastrukturális átalakulást is mutató), leghatásosabb (?) ischaemia elleni protektív mechanizmus – ugyanebbe a sorba illeszthető (9). Ha meggondoljuk, hogy ép, ischaemiás, kábult, hibernált, prekoncionált, elhalt szívizomzat térben egymás mellett fordulhat elő (mained myocardium) (2, 3), valamint azt, hogy az ischaemia, a stunning, a korai és kései prekoncionáltság időben változó (azaz megjelenő és megszűnő) jelenségek, akkor nyilvánvaló, hogy térben és időben rendkívül komplex és változó képű van dolgunk, ahol ugyanaz az ischaemiás inzul-

tus eltérő következménnyel járhat annak függvényében, hogy hol és mikor zajlik. Ezen összetett jelenségmátrix diagnosztikus és terápiás jelentőségével – bár ismereteink rengeteget gyarapodtak – ma még csak részben vagyunk tisztában.

**IRODALOM:** 1. *Bashour, T. T., Mason, D. T.*: Myocardial hibernation and „embalment” Am. Heart J., 1990, 119, 706-708. – 2. *Boden, W. E., Brooks, W. W., Conrad, C. H. és mtsai*: Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: „mained myocardium”. Am. Heart J., 1995, 130, 922-32. – 3. *Camici, P. G., Wijns, W., Borgers, M. és mtsai*: Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium) Circulation, 1997, 96, 3205-3214. – 4. *Castro, P. F., Bourge, R. C., Foster, R. E.*: Evaluation of hibernating myocardium in patients with ischemic heart disease. Am. J. Med., 1998, 104, 69-77. – 5. *Cecconi, C. Cana, G. L., Alfieri, O. és mtsai*: Revascularization of hibernating myocardium. Eur. Heart J., 2002, 23, 1877-1885. – 6. *Cleland, J. G. F., Pennel, D., Ray, S. és mtsai*: The Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial: Marker of Success (CHRISTMAS). Eur. Heart Journal., 1999, 1, 191-196. – 7. *Heusch, G., Schulz, R.*: Characterization of hibernating and stunned myocardium. Eur. Heart J., 1997, 18 (Suppl. D), D102-D110. – 8. *Kloner, R. A.*: Inverted T waves. An electrocardiographic marker of stunned or hibernating myocardium in man? Circulation., 1990, 82, 1060-1061. – 9. *Kloner, R. A., Bolli, R., Marban, E. és mtsai*: Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning An NHLBI Workshop. Circulation, 1998, 97, 1848-1867. – 10. *Kloner, R. A., Jennings, R. B.*: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications Part I. Circulation, 2001, 104, 2981-2989. – 11. *Kloner, R. A., Jennings, R. B.*: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications Part 2. Circulation, 2001, 104, 3158-3167. – 12. *Kloner, R. A., Przyklenk K.*: Stunned and hibernating myocardium. Annu. Rev. Med., 1991, 42, 1-8. – 13. *Kloner, R. A., Przyklenk, K., Patel, B.*: Altered myocardial states Am. J. Med., 1989, 86 (Suppl. 1A), 14-21. – 14. *McMurray, J., Pfeffer, M. A.*: New therapeutic options in congestive heart failure Part II. Circulation, 2002, 105, 2223-2228. – 15. *Murry, C. E., Jennings, R. B., Reiner, K. A.*: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation, 1986, 75, 1124-1136. – 16. *Pennel, D., Ray, S. G., Davies, G. és mtsai*: The Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial, Marker of Success (CHRISTMAS) study Methodology of a randomised, placebo controlled, multicentre study of carvedilol in hibernation and heart failure. Int. J. Cardiol., 2000, 72, 265-274. – 17. *Renkin, J., Wijns, W., Ladha, Z. és mtsai*: Reversal of segmental hypokinesia by coronary angioplasty in patients with unstable angina, persistent T wave inversion, and left anterior descending coronary artery stenosis. Additional evidence for myocardial stunning in humans. Circulation, 1990, 82, 913-921. – 18. *Schwarz, E. R., Reffelmann, T., Kloner, R. A.*: Clinical effects of ischemic preconditioning Curr. Op. Cardiol., 1999, 14, 340-348. – 19. *Simon K., Szabó P., Szellier A. és mtsai*: Az EKG jelentősége az ún. „stunned myocardium” felismerésében. Orv. Hetil., 1991, 132, 673-728. – 20. *Vegh, A., Komori, S., Szekeres, L. és Parrat J. R.*: Arrhythmic effects of preconditioning in anesthetized dogs and rats. Cardiovasc. Res., 1992, 26, 487-495.

(Simon Kornél dr., Siófok, Semmelweis u. 1. 8600  
e-mail: kornelsimon@datatrans.hu)

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Kassai Tibor

## Helmintológia

**Az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmai**

A könyv feloleli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

Kathryn M. Lewis

## Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmia felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza azokat az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmia és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 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 von Willebrand-faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben

Horváth Beáta dr.<sup>1</sup>, Hegedüs Dalma<sup>1</sup>, Szapáry László dr.<sup>2</sup>, Márton Zsolt dr.<sup>1</sup>, Alexy Tamás dr.<sup>1</sup>, Koltai Katalin dr.<sup>1</sup>, Gyevnár Zsuzsanna<sup>1</sup>, Juricskay István dr.<sup>1</sup>, Tóth Kálmán dr.<sup>1</sup> és Késmárky Gábor dr.<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)<sup>1</sup>  
Neurológiai Klinika (igazgató: Czopf József dr.)<sup>2</sup>

**Célkitűzés:** A von Willebrand-faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének meghatározása különböző érbetegekben és egészséges kontroll személyekével történő összehasonlítása. **Módszer:** A von Willebrand-faktor-aktivitást enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) módszerrel határozták meg akut ischaemiás coronaria szindrómában (29 fő, 67 ± 13 év) és akut stroke-ban (15 fő, 67 ± 12 év) szenvedő betegekben felvételükkor, a második és hatodik napon; valamint krónikus érbetegekben (56 fő, 67 ± 10 év). A betegek értékeit egészséges kontroll személyek (23 fő, 36 ± 12 év) eredményeihez hasonlították. **Eredmények:** Valamennyi vizsgált betegcsoportban szignifikánsan magasabb von Willebrand-faktor-aktivitást tapasztaltak ( $p < 0,001$ ). A krónikus verőérbeteg csoporthoz képest az akut betegekben mért értékek szignifikánsan ( $p < 0,05$ , ill.  $0,01$ ) magasabbak voltak. Az akut betegek von Willebrand-faktor-aktivitása a kórházi szak alatt folyamatosan emelkedett, és a hatodik napon szignifikánsan ( $p < 0,05$ , ill.  $0,01$ ) magasabb volt a bekerülési értékekhez képest. A troponin pozitív akut ischaemiás coronaria szindrómás betegek értékei szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) magasabbak voltak, mint a troponin negatívoké. **Következtetés:** A von Willebrand-faktor az endothelium diszfunkció jó markerének bizonyult. Az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva valamennyi vascularis kórképben magasabb a von Willebrand-faktor-aktivitás, mely az endothelium diszfunkcióval és a fokozott atherosclerosisra függhet össze. A krónikus betegekhez képest az akut kórképekben mért szignifikánsan magasabb von Willebrand-faktor aktivitás utalhat a nagyobb fokú endothelkárosodásra, illetve a thrombocytá adhézió és aggregatio fokozása révén összefüggésben lehet az akut vascularis események kialakulásával.

**Kulcsszavak:** von Willebrand-faktor, endothelium diszfunkció, érbetegség, thrombocytá aggregatio

**Investigation of von Willebrand-factor as a marker of endothelial dysfunction in atherosclerotic patients.** *Objective:* To determine von Willebrand-factor activity as the marker of endothelium dysfunction in vascular diseases and to compare it to healthy controls. *Methods:* von Willebrand-factor activity was determined by enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) in patients with acute coronary syndromes (29 patients, 67 ± 13 years), acute stroke (15 pts, 67 ± 12 years) on admission, 2<sup>nd</sup> and 6<sup>th</sup> day; and chronic vascular diseases (56 pts, 67 ± 10 years) and was compared to the values of healthy controls (23 persons, 36 ± 12 years). *Results:* von Willebrand-factor activity was significantly ( $p < 0.001$ ) higher in all the measured vascular patients than in the control group. The values of acute patients were significantly ( $p < 0.05-0.001$ ) higher than those of patients with chronic vascular diseases. In the hospital phase von Willebrand-factor activity in acute patients increased continuously and on day 6 was significantly ( $p < 0.05-0.01$ ) higher than on admission. von Willebrand-factor activity was significantly ( $p < 0.05$ ) higher in troponin positive patients with acute coronary syndromes compared to the troponin negative subjects. *Conclusions:* von Willebrand-factor was found to be a suitable marker of endothelial dysfunction. The higher von Willebrand-factor activity in patients with vascular diseases compared to the control group can be caused by the endothelial dysfunction and extensive atherosclerosis. The significantly higher von Willebrand-factor activity in acute disorders suggests the more severe endothelium dysfunction and could be related to the development of acute event through increased platelet adhesion and aggregation.

**Key words:** von Willebrand-factor, endothelium dysfunction, vascular diseases, platelet aggregation

A fejlett nyugati országokban és egyre több fejlődő országban is a cardio- és cerebrovascularis betegségek a vezető morbiditási és mortalitási tényezők a felnőtt és az idősebb populációban; e kórképek pato-

fiziológiájában a vascularis endothelium szerepe az elmúlt évtizedben egyre nyilvánvalóbbá vált (1). Az endothelsejteknek számos funkciója ismert; citokin-eket, kötőszöveti makromolekulákat, vazóaktív,

enzimaktivitását és mitogén anyagokat termelnek, és különböző sejtfelszíni receptorokat expresszálnak. Produktumaik fontos szerepet játszanak a véralvadásban is; e molekulák egyike a von Willebrand-faktor (1, 3). Ha az intakt endothelium sajátosságai megváltoznak oly módon, hogy a normális szervfunkció továbbra már nem tartható fenn, endothelium diszfunkcióról beszélünk (18).

A kezdődő endotheliumdiszfunkció és az artériák falainak folyamatos, előrehaladó kisfokú gyulladása fontos korai jelei az atheroscleroticus folyamatoknak. Emiatt a cardiovascularis betegséggel kapcsolatos rizikószint meghatározására az endotheliumdiszfunkcióra vagy az alacsony fokú gyulladásra utaló markerek jelenléte használható (18). Az endothelium sérülésének, diszfunkciójának megítélésére olyan molekula alkalmas, amely stabil, megtalálható a keringésben, szérumszintje könnyen meghatározható és specifikus az endothelsejtekre. Bár az endothelium számos egyéb molekulát is termel, ezeknek a kritériumoknak a von Willebrand-faktor (vWf) felel meg leginkább, ezért választottuk vizsgálatunkban e molekulát, melyet az endothelsérülés markerként atherosclerosisban Green alkalmazott elsőként (3).

A vWf egy plazmában található multimer glikoprotein, amely részt vesz a normális haemostasis kialakításában, és hiánya a leggyakoribb veleszületett vérzési rendellenességhez, a von Willebrand-betegséghez vezet. A különböző vascularis kórképek patomechanizmusában játszott szerepére csak az utóbbi időben terelődött a figyelem (21).

A von Willebrand-faktort az endothelsejtek és a megakaryocyták termelik. Az endothelsejtekben termelt vWf-molekulák 95%-a elsősorban kis molekulatömegű, hemostatikailag inaktív, konstitutív szekretálódó multimer, míg a fennmaradó 5% nagy molekulatömegű, aktív multimer, mely a citoplazmában található ún. Weibel-Palade-testekben tárolódik, és a különböző agonisták (ATP, trombin) hatására szekretálódik (7, 21). A plazmában mért vWf-aktivitást elsősorban az endothelsejtek által termelt molekulák határozzák meg, mivel a thrombocyták  $\alpha$ -granulumaiban tárolt vWf-molekulák a thrombocyták adhéziója és aggregációja során lokálisan felhasználódnak (3, 7).

A vWf-aktivitás normális tartománya a plazmában meglehetősen széles határok között mozog, az irodalmi adatok 0,40–1,55 NE/ml között adják meg (26). Mérsékelt magasabb plazmaszinteket mutattak ki endotheliumstimuláció következtében fellépő fokozott vWf-szekréció esetén; jelentősen magasabb plazmaszinteket olyan súlyosabb állapotokban találunk, melyek az endothelsejtek direkt károsodásával járnak (3). Magasabb vWf-szint mérhető pl. cirrhosis hepa-

tisban, hepatocellularis carcinómában, hyperthyreosisban, terhességben, orális contraceptívumok szedése esetén, stressz és fizikai aktivitás után közvetlenül. Alacsonyabb plazmaszinteket látunk hypothyreosisban, SLE-ben és von Willebrand-betegségben (4).

A vWf részt vesz a haemostasisban azzal, hogy megköti és stabilizálja a VIII. faktort a keringésben, ezáltal megvédi a lebomlástól, valamint az endothelsérülés helyén a subendothelialis struktúrákhoz horgonyozza a thrombocytákat (4, 21). A vWf thrombocytákhoz való kötődését két mechanizmus szabályozza: a kezdeti interakció a kötőszövetrel, és a véráramban fellépő nyírófeszültség azáltal, hogy mindkettő a vWf konformációjára hat. Endothelsérülés hiányában a vWf nem képes a keringő thrombocyták megkötésére. Endothelsérüléskor a vWf a subendothelialis struktúrákhoz kapcsolódva konformációt vált, immobilizálódik, és alkalmassá válik a thrombocyták gyors megkötésére a keringésből (21). A vWf által mediált thrombocytadhézió másik jellegzetessége, hogy függ a nyírófeszültségtől (3, 6, 10, 13, 18). A nyírófeszültség növekedésének hatására fokozódik a thrombocyták transzportja az érfa felé, és nő a vWf reaktivitása. Alacsony és közepes sebességgrádiens ( $\approx 10\text{--}200\text{ s}^{-1}$ ) esetén, mely a vénákban és a normális, egészséges nagy artériákban lép fel, a vWf nem okoz thrombocytadhéziót. Magas ( $> 1000\text{ s}^{-1}$ ) sebességgrádiens esetén azonban a globuláris szerkezetű molekula konformációt vált, lineáris szerkezetet vesz fel, ezáltal alkalmassá válik a thrombocyták GPIb komplexén keresztül az adhézió beindítására (21). Ilyen sebességgrádiens a 10–50  $\mu\text{m}$  átmérőjű arteriolákban ( $470\text{--}4700\text{ s}^{-1}$ ; átlagosan  $1700\text{ s}^{-1}$ ) és az atheroscleroticus plakkok felett, a részlegesen elzáródott erekben ( $> 10000\text{ s}^{-1}$  is lehet) léphet fel (4, 21). Ha a thrombocytá előzőleg aktiválódott, a vWf a GPIIb/IIIa receptorhoz is képes kötődni, így a GP IIB/IIIa komplexhez való kapcsolódás teszi teljesé az adhéziót, melyet a GP Ib-hez való kapcsolódás indított el (21).

Az irodalmi adatok szerint tehát a magasabb vWf-koncentráció egyrészt az endothel diszfunkció markere számos betegségben, másrészt a thrombocytadhézióban és aggregációban játszott funkciója révén szerepe lehet a thrombo- és atherogenesisben (18). Tanulmányunkban az endothel diszfunkció markereként meghatároztuk a vWf-aktivitást különböző vascularis kórképekben, és vizsgáltuk az akut események kialakulásában játszott szerepét.

## Módszerek

Vizsgálatunkban a von Willebrand-faktor-aktivitást határoztuk meg különböző vascularis kórképekben: krónikus cardio-, cerebrovascularis és perifériás érbetegségekben, akut ischaemiás coronaria szindrómában (AICS) és akut stroke-ban, és hasonlítottuk össze egészséges kontroll személyek értékeivel. A vizsgált betegcsoportok, valamint a kontrollcsoport létszámát, átlagéletkorát és nemi megoszlását az 1. táblázatban tüntettük fel.

A kontrollcsoport fiatal, egészséges, a főbb rizikófaktoroktól mentes személyekből került ki. A krónikus verőérbeteg-csoportot azon személyek alkották, akiknek az anamnézisében 3 hónapnál régebben lezajlott cardio- vagy cerebrovascularis esemény, vagy radiológiai mód-

**Rövidítések:** AGE = advanced glycosylation end products; AICS = akut ischaemiás coronaria szindróma; ELISA = enzyme-linked immunosorbant assay; GP = glikoprotein; ISZB = ischaemiás szívbetegség; LDL = low density lipoprotein; SEM = átlag standard hibája (standard error of mean); SLE = szisztémás lupus erythematosus; TIA = tranzienis ischaemiás attack; vWf = von Willebrand-faktor

**1. táblázat:** A vizsgált csoportok létszáma, életkora (átlag ± szórás) és nemi megoszlása

	n	Életkor (év)	Férfi:nő arány
Kontroll	23	36 ± 12	14:9
Krónikus verőérbetegek	56	67 ± 10	38:18
AICS	29	67 ± 13	18:11
Akut stroke	15	67 ± 12	10:5

**2. táblázat:** Az érbetegek főbb rizikófaktorai

	Krónikus (%)	AICS (%)	Akut stroke (%)
Dohányzás	29	36	42
Hypertonia	88	75	92
Diabetes mellitus	39	29	29
Hypercholesterinaemia	65	61	42
Hypertriglyceridaemia	29	36	17
Obesitas	61	62	31

AICS = akut ischaemiás coronaria szindróma

szerrel igazolt perifériás érbetegség szerepelt. Az akut ischaemiás coronaria szindrómában szenvedő betegek 78%-ában jelentkezett típusos troponinszint-emelkedés (troponin pozitív), míg 22%-ában a troponinszint a normális tartományban maradt (troponin negatív). Az akut stroke-os betegekben fokális ischaemiás stroke 8, haemorrhagiás stroke 3 és multiplex ischaemiás stroke 4 esetben fordult elő. A krónikus verőérbetegségben, az AICS-ban és az akut stroke-ban szenvedő betegek rizikófaktorainak megoszlása a vizsgálat időszakában a 2. táblázatban látható.

A vérvétel AICS-s és akut stroke-os betegekben felvételkor, a második és hatodik napon történt; az akut mérések kivételével minden vérvétel reggel 8 és 9 óra között, éhgyomorral. A vérmintákat a Shield Diagnostics módszerrel leírása szerint perifériás vénából 3,2%-os trinátrium-citrátos Vacutainer csőbe vettük, 10 percig 2500 g-n centrifugáltuk, és a plazmából 1 ml-t Eppendorf csőbe szívunk le. A méréseket a vérvételt követően 1 hónapon belül végeztük el, a mérésig a plazmát 2–8 °C-on tároltuk.

A vWf-aktivitás meghatározása kvantitatív direkt ELISA kittel történt (termékkód: FW200, Shield Diagnostics Ltd, UK) (9). A szobahőmérsékletre (22 ± 1 °C) felmelegített mintákat, valamint a kitben található ismert aktivitású két kontrollt 1:20 arányban a mellékelt pufferoldattal hígítottuk. A kithez mellékelt, ismert aktivitású kalibrátoroldatból nyolc koncentrációt tartalmazó feles hígítási sorozatot készítettünk. Az ily módon előkészített mintákból, kontroll- és kalibrátoroldatokból meghatározott mennyiséget pipettáztunk a vWf funkcionális epitópját (GP Ib kötőhely) felismerő tisztított egér anti-vWf monoklonális antitesttel fedett lemezre. Szobahőmérsékleten 60 perces inkubáció után a mintákat leöntöttük a lemezről, és a nem kötött plazma-alkotórészecskéket mosópufferrel távolítottuk el. Ezt követően vWf-konjugátumot, egér antihumán monoklonális anti-vWf antitestet pipettáztunk a lemezre. Szobahőmérsékleten 15 percig inkubáltuk, majd a nem kötött vWf-konjugátumot mosással eltávolítottuk. A tetrametil-benzidin szubsztrátot tartalmazó oldat hozzáadása után a színreakció kialakulásáig 15 percig inkubáltuk a mintákat, majd kénsavat tartalmazó „stop” oldattal állítottuk le a reakciót. A minták extinkciós értékeit 450 nm-es hullámhosszon olvastuk le. Az ismert aktivitású kalibrá-

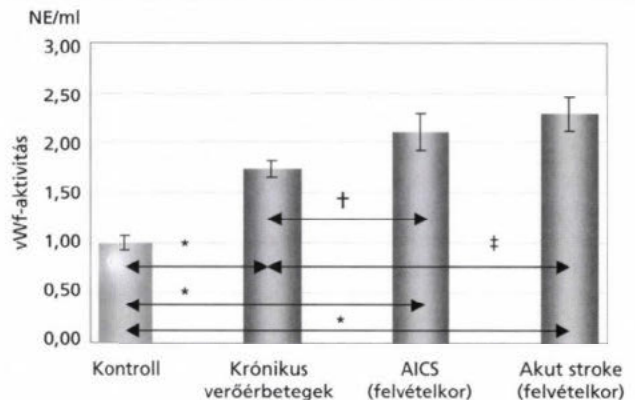
torlatok extinkciós értékei alapján kalibrációs görbét vettünk fel, és a minták aktivitási értékeit ennek segítségével határoztuk meg.

Az ábrákon az átlagokat és átlagok standard hibáját (SEM) tüntettük fel. Az egyes csoportok aktivitási értékeit kétmintás t-próba segítségével hasonlítottuk össze. Az akut betegek különböző napokon mért aktivitási értékeit egymintás t-próbával vizsgáltuk (25).

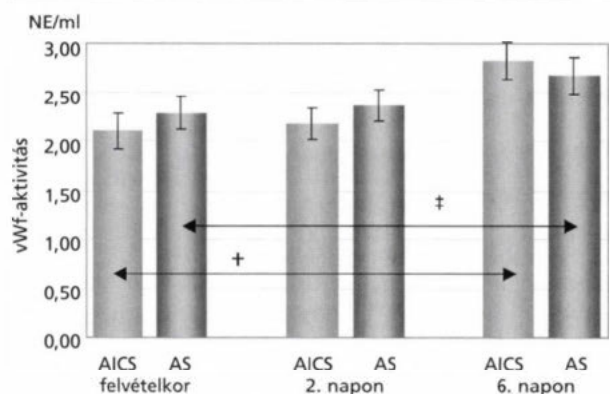
## Eredmények

A férfiak és a nők von Willebrand-faktor aktivitás értékei között egyik általunk vizsgált csoportban sem találtunk szignifikáns különbséget. Az életkor és a vWf aktivitás között nem találtunk korrelációt sem a kontroll-, sem a betegcsoportokban.

A kontrollcsoport értékeihez képest valamennyi vizsgált betegcsoportban szignifikánsan magasabb vWf aktivitást tapasztaltunk ( $p < 0,001$ ) (1. ábra).



**1. ábra:** A különböző érbetegcsoportokban mért von Willebrand-aktivitások. Az ábrán az AICS-s és akut stroke-os betegek felvétélkor mért aktivitási értékét (átlag ± SEM) tüntettük fel †  $p < 0,05$ ; ‡  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,001$ ; AICS = akut ischaemiás coronaria szindróma



**2. ábra:** Az AICS-s és akut stroke-os (AS) betegek felvétélkor, második és hatodik napon mért aktivitási értékei (átlag ± SEM)

†  $p < 0,05$ ; ‡  $p < 0,01$ ; AICS = akut ischaemiás coronaria szindróma

A krónikus verőérbeteg-csoporthoz képest az AICS-s és az akut stroke-os betegekben mért vWf-aktivitás szignifikánsan ( $p < 0,05$ , ill.  $0,01$ ) magasabbnak bizonyult. A krónikus verőérbetegeket alcsoportokra osztva nem találtunk szignifikáns különbséget a cardio-, a cerebrovascularis és a perifériás érbegek értékei között. A különböző verőérbetegek vWf-aktivitásait az 1. ábrán tüntettük fel.

Az akut betegek vWf-aktivitás-értékei a kórházi szak alatt folyamatos emelkedést mutattak, és a 6. napon szignifikánsan ( $p < 0,05$ , ill.  $0,01$ ) magasabbak voltak a bekerüléskor mért értékekhez képest. Az AICS-s és akut stroke-os betegek vWf-aktivitása között nem találtunk szignifikáns különbséget. Az akut betegek vWf-aktivitás-értékei a 2. ábrán láthatók.

A troponin pozitív AICS-s betegek vWf-aktivitását szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) magasabbnak találtuk, mint a troponin negatív betegeket.

## Megbeszélés

A jelentős morbiditással és mortalitással járó cardio- és cerebrovascularis betegségek kialakulásának alapja az érrendszert érintő generalizált, progresszív folyamat, az atherosclerosis (1). Az atherosclerosis a közepes és nagy erek foltos intramuralis subintimalis megvastagodása (atheromaképződés) jellemzi, mely az érátmérő beszűkítése révén a véráramlás mértékét csökkenti, vagy teljes elzáródást okoz. Az ún. „response to injury” elmélet szerint a patomechanizmus kezdeti lépése az endotheldiszfunkció kialakulása, mely a különböző cardiovascularis rizikófaktorok fennállása esetén az endothelsejtek sérülése következtében alakul ki. A nem befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik az életkor, a férfi nem és a családi halmozódás, míg a legfontosabb befolyásolható kockázati tényezők a plazma magas koleszterinszintje, a dohányzás, a hypertonia, a diabetes mellitus, az obesitas és a fizikai aktivitás hiánya (1, 22).

Az irodalmi adatok alapján ismert, hogy a vWf plazmaszintje emelkedett, ha az atherosclerosis rizikófaktorai fennállnak.

Diabetes mellitusban a hyperglykaemia talaján képződött AGE-termékek (advanced glycosilation end products) felhalmozódnak a hosszabb élettartamú molekulákon, pl. a kollagénen. Az AGE kovalensen megköti egyéb molekulák mellett a vWf-t is, ezzel szerepe lehet a trombocyták adhéziójában és aggregációjában diabeteses vascularis kórképekben (5). A diabeteses betegekben az atherosclerosis progressziójával nő a plazma vWf-szintje (14).

A plazma vWf-szint emelkedett dohányosokban, és korrelál a naponta elszívott cigaretták számával, ill. a dohányzással eltöltött évekkel (3). A vWf szint a cigaretta elszívását követően akutan is lassú emelkedést mutat (2). A dohányzás elősegíti az oxigén szabad gyökök képzését, melyek a lipidperoxidáció fokozásán keresztül vezethetnek az endothelkárosodáshoz, amely pedig a megemelkedett vWf szintért lehet felelős (3).

Emelkedett a vWf-aktivitás hypercholesterinaemiában is, szintje jól korrelál mind az összkoleszterin, mind az LDL-koleszterin mennyiségével (3).

Hypertenzióban szenvedő betegekben is magasabb vWf-szintet találtak. A hemoreológiai paraméterek és a thrombogenesisben részt vevő faktorok mellett az endotheldiszfunkciónak is szerepe lehet tehát a magas vérnyomásos betegekben az atherosclerosis kialakulásában és a fokozott thrombusképző hajlamban (3,17).

A vWf-szintjének megemelkedése megfigyelhető obesitasban, elsősorban a centrális típusú elhízásban (6). Fogyást követően mind normo-, mind hypertensiv betegekben csökken a vWf-aktivitás, ami utalhat arra, hogy az obesitas korai endothelaktivációt okoz (8).

Az általunk vizsgált krónikus betegcsoport cardio- és cerebrovascularis, valamint perifériás érbegek közül állt. Eredményeink alapján a krónikus verőérbetegek vWf-aktivitása szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontroll személyeké. A betegek jelentős része rendelkezett több, az előbbieken említett cardiovascularis rizikófaktorral, mely magyarázat lehet a magasabb vWf-értékekre, és rávilágíthat az endotheldiszfunkció jelenlétére ezekben a betegekben. A különböző alcsoportok (cardio- és cerebrovascularis, perifériás érbeteg) között nem találtunk jelentős különbséget a vWf-aktivitásban, ami összefüggésben lehet azzal, hogy az atherosclerosis generalizált betegség, és a különböző vascularis kórképek ugyanazon betegség különböző lokalizációjú manifesztációit jelentik.

A vascularis kórképekkel kapcsolatban összegyűlt adatok alapján egyre valószínűbb, hogy a vWf-nak fontos szerepe lehet az endotheldiszfunkció noninvaszív diagnózisában, a vascularis betegségek progressziójának megítélésében és prognosztikai jelentősége lehet ischaemiás szívbetegségben, akut stroke-ban és perifériás érbetegségben (10). A magasabb vWf-szint és az ischaemiás szívbetegség kialakulásának kapcsolatát vizsgálták az „Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC) tanulmány keretén belül. A több mint tízezer egészséges személy 5,2 éves utánkövetése során számos, a haemostasisban részt vevő molekulát vizsgáltak. Eredményeik alapján a cardiovascularis betegség kialakulásának relatív rizikója és a teljes mortalitás relatív kockázata is szignifikánsan emelkedett volt magasabb von Willebrand-faktor-szint mellett, mely utalhat arra, hogy egyéb tényezők mellett a vWf is rizikófaktora lehet az ISZB-nek, oki szerepet játszhat a betegség kialakulásában, és alkalmas lehet egy bekövetkező coronariaesemény előrejelzésére (10). Perifériás érbetegségben szenvedő betegekben szintén leírták, hogy magasabb vWf-szint mellett nagyobb valószínűséggel alakul ki ischaemiás szívbetegség és stroke (23).

Az AICS oka valamely coronaria akutan vagy subakutan kialakuló teljes vagy részleges occlusiója, melynek hátterében az alapvető anatómiai elváltozás a coronariában található atheromás plakk. Ha a plakk kifeléyesedik, megreped, a subendothelialis elhelyezkedő struktúrák érintkezésbe kerülnek a vér alakos elemeivel, és az adhéziós molekulák közvetítésével létrejön a trombocyták adhéziója és aggregációja. A thrombus képzésében, mint adhéziós molekula, a von Willebrand faktor is fontos szerepet játszik (13, 22). Egyre több irodalmi adat szól a magas nyírófeszültség hatására a vWf által közvetített trombocytáaggregációnak az AICS kialakulásában játszott jelentőségéről.

*Goto és munkatársai* akut myocardialis infarctuson átesett betegek és igazolt ischaemiás szívbetegekkel nem rendelkező, mellkasi fájdalom szindrómás betegek plazmáját adták egészséges személytől származó trombocytadús plazmához. Magas nyírófeszültség alkalmazásakor szignifikánsan fokozott trombocyttaaggregációt tapasztaltak a myocardialis infarctuson átesett betegek plazmája esetén. Az aggregáció pozitívan korrelált a vWf plazmaszintjével, és GP Ib- és GP IIb/IIIa-receptorok elleni monoklonális antitestekkel gátolható volt. Ezzel szemben alacsony nyírófeszültség mellett a két betegcsoport aggregációs értéke között nem volt különbség, és nem lehetett gátolni a fent említett monoklonális antitestekkel. A vWf-aktivitás és a trombocyttaaggregáció mértéke is lecsökkent két héttel az infarctus lezajlása után (11, 19).

*Isaka és munkatársai* az AICS-n átesett betegekben fokozott magas nyírófeszültség által indukált trombocyttaaggregációt találtak krónikus cardiovascularis betegségben szenvedőkhöz viszonyítva. Eredményeik felhívják a figyelmet arra, hogy amíg alacsony nyírófeszültség esetén a fibrinogén játssza a fő szerepet a thrombusképzésben, addig a patológiás stenosisok felett fellépő magasabb nyírófeszültség esetén a vWf-nak van alapvető jelentősége a trombocyttaaggregáció beindításában (12).

Összehasonlítva akut és krónikus verőérbetegek vWf aktivitás értékeit, vizsgálatunkban az AICS-s és akut stroke-os betegekben szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk, mint a stabil állapotú, krónikus betegekben. Mivel az akut események, elsősorban az AICS kialakulásában a fő patogenetikai tényezőt az atherothrombosis jelenti, a kapott eredmény utalhat arra, hogy egy akut esemény kialakulása összefüggésben lehet a magas nyírófeszültség okozta fokozott trombocyttaaggregációval, melyben a vWf alapvető jelentőségű.

*Soskin és munkatársai* a vWf plazmaszintjének alakulását vizsgálva akut myocardialis infarctust követően a legmagasabb koncentrációt az ötödik napon találták, és a plazmaszintek két hét elteltével rendeződtek. A vWf szintjének emelkedését az endothellaesíónak, az adrenerg stimulánsnak és az akut fázis reakciónak tulajdonították. Pozitív összefüggést találtak továbbá az infarctus kiterjedése és a vWf plazmaszintjének emelkedése között (24).

Vizsgálatunkban összehasonlítva az AICS-s betegek felvételkor, a második és a hatodik napon mért vWf-aktivitás-értékeit, az a vizsgált periódusban folyamatos emelkedést mutatott, és a 6. napon szignifikánsan magasabb volt, mint felvételkor. A tapasztalt emelkedés összefüggésben lehet az akut események következtében kialakuló akut fázis reakcióval, és a trombocyttaaggregáció fokozása révén oka lehet a recanalizációs és antithromboticus terápia ellenére bekövetkező korai reocclusiónak és reinfarctusnak. A troponin pozitív betegekben mért magasabb értékek utalhatnak egyrészt a troponin pozitív és negatív AICS eltérő súlyosságára, másrészt a patomechanizmusok különbözőségére.

A von Willebrand-faktor, mint az AICS kialakulásának rizikófaktora viszonylag jól ismert, de a cerebrovascularis események bekövetkezésében játszott szerepe kevésbé tisztázott. Ismert, hogy plazmaszintje emelkedik tranziens ischaemiás attackban és ischaemiás stroke-ban. A nagyobb ereket érintő folya-

matok esetén fokozottabb a vWf aktivitás, mint a kis ereket érintő kórfolyamatok esetén, és összefüggést mutathat a stroke típusával (16). Más irodalmi adatok szerint nincs különbség TIA-ban, ischaemiás és haemorrhagiás stroke-ban a vWf plazmaszintjei között (15). *Qizilbash és munkatársai* szerint a vWf egyike az ischaemiás stroke rizikófaktoraiknak (20). Tanulmányunkban, hasonlóan az AICS-s betegekhez, a vWf-aktivitás a vizsgált periódusban folyamatosan emelkedett, és a 6. napon szignifikánsan magasabb volt, mint a felvételkor. Az emelkedés itt is az akut események következtében kialakuló akut fázis reakcióval lehet összefüggésben. A viszonylag alacsony betegszám következtében az egyes alcsoportok (fokális és multiplex ischaemiás, haemorrhagiás) között statisztikai elemzésre nem került sor.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy vizsgálatunkban a von Willebrand-faktor az endotheldiszfunkció jó markerének bizonyult. Az egészséges, rizikófaktortól mentes kontroll személyekhez viszonyítva valamennyi vascularis betegségben tapasztalt magasabb vWf-aktivitás a cardiovascularis rizikófaktorok okozta endotheliumdiszfunccióval és a fokozott atherosclerosisra függhet össze. A krónikus betegekhez képest az akut kórlepekben mért szignifikánsan magasabb vWf-aktivitás utal arra, hogy a nagyobb fokú endothelkárosodás és a fokozott trombocyttaadhézió és -aggregáció összefüggésben lehet az akut vascularis események kialakulásával. A von Willebrand-faktor mérésének bevezetése a klinikai gyakorlatba hozzájárulhat a vascularis betegségben szenvedők rizikófelméréséhez és az érbetegség súlyosságának, kiterjedtségének noninvaszív módon történő megállapításához.

*Köszönetnyilvánítás:* A vizsgálat az F 030770 számú OTKA támogatásával készült.

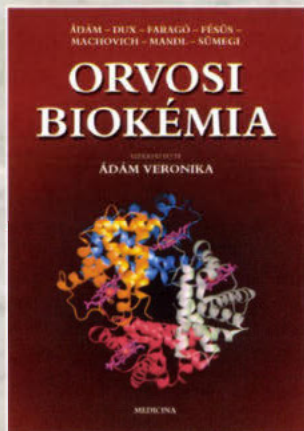
**IRODALOM:** 1. *Bérczi V.*: Atherosclerosis és szervi manifestációi. In *Kardiológia* 2000. Szerk.: Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000, 85-106. old. – 2. *Blann, A. D., Kirkpatrick, U., Devine, C. és mtsai*: The influence of acute smoking on leukocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis*, 1998, 141, 133-139. – 3. *Blann, A. D., McCollum, C. N.*: von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1994, 8, 10-15. – 4. *Boda Z.*: Willebrand betegség. In *Klinikai hemosztazeológia*. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest. 2000, 349-359. old. – 5. *Cerami, A., Vlassara, H., Brownlee, M.*: Protein glycosylation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Metabolism*, 1985, 34, 37-42. – 6. *De Pergola, G., De Mitrio, V., Giorgino, F. és mtsai*: Increase in both prothrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1997, 21, 527-535. – 7. *Ewenstein, B. E.*: Vascular biology of von Willebrand factor. In *Vascular endothelium*. Szerk.: Born, G.V., Schwartz, C. J. Schattauer GmbH., Stuttgart. 1997, 107-122. old. – 8. *Ferri, C., Desideri, G., Valenti, M. és mtsai*: Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension*, 1999, 34, 598-573. – 9. *Fischer, B. E., Thomas, K. B., Dorner, F.*: von Willebrand factor: measuring its antigen or function? Correlation between the level of antigen, activity, and multimer size using various detection systems. *Thromb. Res.*, 1998, 91, 39-40. – 10. *Folsom, A. R., Wu, K. K., Rosamond, W. D. és mtsai*: Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997, 96, 1102-1108. – 11. *Goto, S., Shakai, H., Goto, M. és mtsai*: Enhanced shear-induced

platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1999, 99, 608-613. – 12. *Isaka, N., Tanigawa, T., Nishikawa, M. és mtsai*: High shear induced platelet aggregation (h-SIPA) and effects of antiplatelet therapy (abstract). *Nippon Rinsho.*, 1998, 56, 2624-2629. – 13. *Keltai M.*: Ischaemiás szívbetege – Instabil angina. In *Kardiológia 2000*. Szerk.: Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000, 140-148. old. – 14. *Kessler, L., Wiesel, M. L., Attali, P. és mtsai*: von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes-Metab.*, 1998, 24, 327-336. – 15. *Lip, G. Y., Blann, A. D., Faroqi, I. S. és mtsai*: Abnormal haemorrhology, endothelial dysfunction and thrombogenesis in relation to hypertension in acute (ictus < 12 h) stroke patients: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2001, 12, 307-315. – 16. *Lip, G. Y., Blann, A. D., Faroqi, I. S. és mtsai*: Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis of acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2002, 13, 339-347. – 17. *Lip, G. Y., Blann, A. D., Jones, A. F. és mtsai*: Relation of endothelium, thrombogenesis and hemorrheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 1566-1571. – 18. *Lip, G. Y., Blann, A. D.*: von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br. Heart. J.*, 1995, 74, 580-583. – 19. *Marton Zs., Horvath B., Alexy*

*T. és mtsai*: Follow-up of hemorrheological parameters and platelet aggregation in patents with acute coronary syndromes. *Clin. Hemorrheol. Microcirc.*, under publication. – 20. *Qizilbash, N., Duffy, S., Pretice, C. R. és mtsai*: von Willebrand factor and risk of ischaemic stroke. *Neurology*, 1997, 49, 1552-1556. – 21. *Sadler, J. E.*: Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Biochem.*, 1998, 67, 395-424. – 22. *Simon K.*: Ischaemiás szívbetegek. In *Klinikai Kardiológia*. Szerk.: Tomcsányi J. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 1999, 270-346. old. – 23. *Smith, F. B., Rumley, A., Lee, A. J. és mtsai*: Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants. *Br. J. Haematol.*, 1998, 100, 789-863. – 24. *Soskin, P., Wiesel, M. L., Mossard, J. M. és mtsai*: von Willebrand factor in coronary disease (abstract). *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 1994, 87, 85-93. – 25. *StatSoft, Inc.* *Electronic Statistics Textbook*. 1997, Tulsa. – 26. *Tornai, I., Declerck, P. J., Smets, L. és mtsai*: Measurement of von Willebrand factor antigen in plasma and platelets with an enzyme-linked immunosorbant assay based on two murine monoclonal antibodies. *Haemostasis*, 1991, 21, 125-134.

(Késmárky Gábor dr., Pécs, Ifjúság útja 13. 7624  
e-mail: Gabor.Kesmarky@aok.pte.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

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

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 600 oldal Bolti ár: 8900 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 képkalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követve. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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



## Menopausalis hormonterápia

Tóth Károly Sándor dr.

Fővárosi Önkormányzat Szent Margit Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály  
(osztályvezető: Tóth Károly Sándor dr.)

A peri- és postmenopausalis korú nők egészségének megőrzése fontos, sajátos szűrési, diagnosztikus és kezelési problémákkal jellemzett feladata az egészségügynek.

Az ösztrogének postmenopausalis alkalmazása az Egyesült Államokban ötven, Európában harminc, hazánkban mintegy 13 éves múlta tekint vissza. A témában illetékes szakmai fórumok (Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium, Magyar Menopausa Társaság, Magyar Nőorvos Társaság, Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság, Szülészeti-nőgyógyászati Protokoll – szerk. Papp Zoltán) közreműködésének eredményeképpen hazánkban szervezett formában – jellemzően az országszerte megszervezett menopausa szakambulanciákon – kivizsgálási, kezelési és ellenőrzési protokollok alapján kezdődött és folyik a postmenopausalis ösztrogén- (és progesztogén-) kezelés beállítása és ellenőrzése, szoros együttműködésben az egészséges életmód népszerűsítésével. Talán a szigorúbb protokollok is szerepet játszottak abban, hogy hazánkban a kezeltek aránya, az érintett korosztályokban, sohasem haladta meg a 3–5%-ot.

Kezdetben hazánkban az ösztrogének és progesztogének postmenopausalis alkalmazását, a hagyományos HRT (hormone replacement therapy) magyarázatoként elterjedt, HPK (hormonpótló kezelés) néven neveztük. Újabban, éppen valódi szubsztitúciós kezelésektől megkülönböztetve, menopausalis hormonterápiáról (MHT) beszélünk.

A változókorú nők egy részénél az ösztrogénhiány (climacterialis vagy menopausa szindróma – CSy) tünetei (1. táblázat) jelentős mértékben ronthatják a közérzetet, a teljesítőképességet, végső soron az életminőséget. A CSy ismert tüneteinek enyhítésében másral nem helyettesíthető szerepe van a természetes ösztrogénnek. A 80-as és 90-es évek nagy megfigyelései vizsgálatai kedvező eredményeket hoztak és kiszélesítették az indikációs területet. Ennek alapján az ellenjavallatból esetenként javallat lett. Újabban azonban az MHT, a nagy RCT vizsgálatok során észlelt mellékhatások és szövődmények (emlőrák, thromboembólia és cardiovascularis események, stroke és a cholecystopathia) relatív kockázatának növekedése miatt, a tu-

**1. táblázat:** A menopausalis hormonterápia javallatai (az ösztrogénhiány potenciális tünetei)

hőhullámok, éjszakai izzadás, palpitatio  
ingerlékenység, kimerültség, hangulatzavarok, pánik  
alvászavar  
colpoxerosis, dyspareunia  
késztetéses incontinentia  
osteopenia, osteoporosis, arthropathia climacterica (kiszű-  
leti fájdalom)

dományos érdeklődés homlokterébe és szakmai viták kereszttüzebe került. Igaz, ezekben a – bizonyítékon alapuló medicina kritériumainak megfelelő RCT – vizsgálatokban igazolódtak először az MHT-nak a CSy ösztrogénhiányos tüneteinek megszüntetésén túlmenő kedvező hatásai (csonttörési kockázat, endometrium-carcinoma, colorectalis tumorok előfordulásának szignifikáns csökkenése a kontrollokhoz viszonyítva).

Az ösztrogének thromboembóliás kockázatot növelő hatása az MHT esetében is jól ismert, feltehetően összefügg a thromboembóliára hajlamosító állapotokkal és/vagy a thrombophiliával való szövődéssel. A mintegy kétszeres relatív kockázattal szemben sem jelent nagy abszolút kockázatot.

A fertilis korú nők kisebb cardiovascularis kockázatának a postmenopausára történő kiterjesztését is várták az MHT-től. Ezt alátámasztani látszottak nagy megfigyelései vizsgálatok szerinte a világon. Az elmúlt évek RCT tanulmányai ezt cáfolni látszanak. Az MHT primer és szekunder cardiovascularis prevencióra minden valószínűség szerint nem alkalmazható. Bizonyos esélye a primer prevenciónak maradt, ha az MHT-t még ép érrendszerű nőkben a postmenopausa első 10 évében kezdik el. Nem sikerült még hitelt érdemlően igazolni az ösztrogének kedvező hatását a memóriavesztésre és az Alzheimer-kór gyakoriságára.

### Etiológia

A menopausa élettani folyamat, a fertilis kort lezáró utolsó szabályos havi vérzés időpontját, illetve köznapos orvosi szóhasználatban az egész postmenopausalis életkort jelöli. A változókor hormonális és élettani változások összessége (menopausalis transitio),

**Rövidítések:** RCT = randomizált, kontrollált tanulmány; MHT = menopausalis hormonterápia; CSy = climacterialis szindróma; UH = kismedencei ultrahangvizsgálat; FSH = folliculusstimuláló hormon; TSH = thyreoidestimuláló hormon; E<sub>2</sub> = ösztrodiol

mely változások az egyénre jellemző formában, a menopausát évekkel megelőzhetik. Ennek során csökken az oocyták száma és az inhibin termelődése, a folliculáris ösztrogén szintje hullámzik, a progeszteron-termelődés megszűnik, az FSH-szintje folyamatosan emelkedik, a hypophysis feed-back szabályozása károsodik. Átmenetileg kiegyensúlyozatlan ösztrogéntúlsúly a jellemző, majd fokozatosan kialakul az ösztrogén hiánya, egyénekenként változó mértékű postmenopausalis, más néven maradvány szérumszűrésű ösztrogénszintekkel. Utóbbi már kizárólag a mellékvese eredetű androsztendionból keletkezik aromatáz enzim hatására. Valóban ösztrogénmentesnek csak az aromatáz-bénítással kezelt beteg tekinthető.

## Patogenezis

Bár a fő keringő ösztrogén a postmenopausában is az ösztron, a szérumszűrésű ösztrogénszintek, ugyan nem pontosan ismert módon és mértékben, de tükrözik a szöveti ösztrogénhatást, vagy annak hiányát. A CSy fél évtől akár több évig eltarthat, ez alatt megjelennek, elmúlnak, és/vagy individuális formában stabilizálódnak az ösztrogénhiányos tünetek, egyénekenként változó súlyossággal a csont- és ízületi rendszerben, a szív-ér rendszerben, a központi idegrendszerben, az urogenitalis traktusban. A CSy vegetatív és pszichés tünetei olyan súlyosságúak lehetnek, melyek lehetetlenné teszik a megszokott életvitelt, rontják az életminőséget. A petefészkek műtéti eltávolítása esetén az ösztrogénhiány vegetatív, pszichés és szervi tünetei jellemzően súlyosabbak.

## Terápia

A változókorú nőket mindenekelőtt, az egészséges életmódra, a dohányzás abbahagyására, az alkoholfogyasztás mérséklésére, a diétára és a testmozgásra kell buzdítani, függetlenül attól, hogy szükségük van-e MHT-ra.

Az MHT alatt peri- és postmenopausalis korú nőknek az ösztrogénhiány (1. táblázat) által indukált vagy súlyosított tüneteinek, kóros állapotainak megelőzése és kezelése céljából bevezetett és tartósan folytatott ösztrogén- vagy ösztrogén és progeszteron kezelését értjük. Fertilis korú nők petefészkek működési zavara, vagy az ováriumok műtéti eltávolítása miatt kialakult ösztrogénhiány kezelése esetén beszélhetünk valódi ösztrogénhiányos szubsztitúcióról.

Az MHT-ra általában csak CSy esetén, a tünetek súlyosságának arányában van szükség, és addig kell folytatni, ameddig azok panaszt okoznak. Tünetmentes nők esetében osteoporosis-prevenzióra és kezelésre az MHT csak a nem hormonális kezelési lehetőségek ellenjavallata, vagy nem hormonális terápiával történő kombinált kezelés szükségessége esetén jöhet szóba.

### 2. táblázat: Kivizsgálás az MHT kezdetén és az ellenőrzés során

anamnézis  
periodikus szív-ér rendszeri rutin ellenőrzés (testsúly, RR, EKG, fizikális vizsgálat, visszér, stb.)  
mammográfia: a kezelés előtt, majd 1–2 évente  
kismencedei UH: 1–2 évente  
(4–6 mm endometrium-vastagság, a vérzés utáni 5. napon, illetve a postmenopausában)  
osteodensitometria – a kezelés megkezdésekor és egy év múlva,  
laboratóriumi vizsgálatok (vérvkép, szérumszűrésűk, vérszűrésűk, májenzimek, FSH, E<sub>2</sub>, prolaktin, TSH, T. vizelet, kalcium individuálisan mérve)  
egyéb, az MHT vezetéséhez szükséges vizsgálatok és konzíliumok szükség szerint

### 3. táblázat: A menopausalis hormonterápia (MHT) mérlelendő ellenjavallatai

emlőrák, endometrium-carcinoma, vagy az azokat megelőző és követő állapotok  
aktív thromboemboliás betegség vagy annak hajlama, thrombophilia  
aktív májbetegség, panaszokat okozó epekövesség  
előzetes myocardialis infarctus, ISB, több cardiovascularis kockázati tényező  
familiaris hypertriglyceridaemia  
tiszta eredetű meno- és metrorrhagia

### 4. táblázat: A menopausalis hormonterápia (MHT) mellékhatásai

oedemakészség fokozódása, mastalgia, retinooedema (látászavar)  
cholecystopathia  
venalgia  
lábikragórcs

A kezelés megkezdését részletes állapotfelmérés, kivizsgálás előzi meg (2. táblázat), szükség esetén társszakmai konzíliumokkal kiegészítve. Az MHT megkezdéséről és folytatásáról (évente) a döntést a kezelés vezetésében jártas szakorvosnak és az érintett páciensnek együtt kell meghoznia. A döntésnél figyelembe kell venni a cardiovascularis, a thrombosisra hajlamosító és az emlőrákkockázati tényezőket, a klinikai tüneteket és az ellenőrző vizsgálatok eredményeit. Összességében úgy kell döntenie, hogy a kezelés kockázata ne haladja meg annak várható hasznát.

Az MHT során, a mellékhatások és a szövődmények (3. és 4. táblázat) elkerülése miatt törekedni kell a legkisebb, még hatékony dózis előírására, mérlelendve az MHT rendelkezésre álló alkalmazási módjainak (orális, transzdermális, orrpermet, intravaginális, intrauterin) az adott páciens szempontjából fennálló előnyeit és hátrányait (5. táblázat). Az MHT-nak egyénre szabottnak kell lennie, a kezelés során észlelt klinikai visszajelzéseket messzemenően figyelembe kell venni, és a terápiát azoknak megfelelően módosítani.



## 5. táblázat: Menopausalis hormonterápia

Csak ösztrogénkezelés (hysterectomia után)		
	beviteli mód	napi adag
17 $\beta$ -oestradiolum és oestradiolum valericum	per os	0,5–2,0 mg
oestrogenum conjugatum	per os	0,3 – 0,625 mg
17 $\beta$ -oestradiolum	tapasz	12,5 – 50,0 $\mu$ g
17 $\beta$ -oestradiolum	zselé	0,5 – 1,0 mg
17 $\beta$ -oestradiolum	orrpermet	150 – 300 $\mu$ g

Szekvenciális vagy folyamatos progesztin-kiegészítés		
	beviteli mód	napi adag
progesteronum	per os	100–200 mg
	intravag.	100–200 mg
dydrogesteronum	per os	5–20 mg
norethisteronum aceticum	per os	0,5–1,0 mg
	tapasz	15–30 mg
levonorgestrelum	per os	150–250 mg
	intrauterin	14–20 $\mu$ g
dienogestum	per os	1,0–2,0 mg
cyproteronum aceticum	per os	1,0 mg
medroxyprogesteronum aceticum	per os	2,5–10 mg

A progesztogének (természetes progeszteron és a progesztinok) alkalmazásától az endometrium-hyperplasia megelőzése miatt csak hysterectomián átesett nők esetében tekinthetünk el. A progesztogének – a megfigyeléses és RCT vizsgálatok szerint egyaránt – csökkentik az endometrium-rák elő-

fordulását, de ronthatják az ösztrogének kedvező cardiovascularis hatásait és növelik az MHT emlőrákkockázatát. Hatás/mellékhatás spektrumuk az ösztrogénekénél szélesebb. Az MHT megválasztásánál előnyben kell részesíteni a hosszú ciklusú (2–3 havonta adott progesztogén), vagy a kombinált folyamatos, valamint az intrauterin és az intravaginális adagolás módját.

Mérlegelni kell az MHT, különösen annak kombinált (ösztrogén + progesztogén) formájának, öt éven túli adagolását az emlőrák abszolút kockázatának várható 1–2%-os növekedése miatt. Ha az MHT osteoporosis miatt folyik és a páciensnek nincsenek egyéb ösztrogénhiányos tünetei, vagy fokozott az emlőrákkockázat, megfontolandó a váltás nem hormonális alternatívákra, biszfoszfonátokra (*alendronat, riszedronat*), raloxifenre (SERM – Selective Estrogen Receptor Modulator).

A *tibolon*, melyet kedvező szövetspecifikussága miatt újabban külön (STEAR – Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) kategóriába sorolnak, ösztrogén, progesztogén és androgén hatást ötvöz.

Az MHT választható alternatívái között szerepelnek a *fitofarmakonok* és a *fitoösztrogének*et tartalmazó táplálékkiegészítők. Hatásvizsgálatuk még folyamatban van, de kisebb mellékhatásspektrumuk miatt mind gyakrabban alkalmazzák őket.

(Tóth Károly Sándor dr., Budapest, Bécsi út 132. 1032)

## A felnőttkori heveny leukémiák kezelése

Borbényi Zita dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Forster Tamás dr.)

A heveny leukémia a haemopoeticus őssejt klonális betegsége. A betegséget kiváltó ok (okok) a korai progenitor sejtek normális működését károsítják. Ennek a hatásnak alapvetően két döntő következménye van: egyrészt ezeknek a leukémiás elődejszetteknek a differenciálódási képessége nagymértékben károsodik, így érett, működőképes, meghatározott élettartamú végsejtek nem képződnek belőlük, másrészt önmegújuló képességük nagyobb a szokásosnál és éretlenségük következtében életidejük is kevésbé meghatározott, általában hosszabb, mint az érett, funkcionáló vérszettek.

### Előfordulás

A betegség előfordulása annak altípusa és a betegek életkora szerint változó, úgy tűnik magasabb arányban fordul elő a fejlett országokban. Átlagosan 2,3 új eset fordul elő

évente 100 000 lakosra számítva. Az incidencia 30 év alatt 1/100 000, 75 éves kor felett azonban sokkal nagyobb: 14/100 000. Magyarországon évente valamivel több, mint 300 a felnőtt új betegek száma. Az esetek kb. kétharmada akut myeloid leukémia (AML) és mintegy egyharmada akut lymphoid leukémia (ALL).

### Etiológia

A betegség kialakulásához több tényező együttes jelenléte szükséges. Elsősorban az ionizáló sugárzást tartják fontosnak, ennek egyik fontos bizonyítéka az, hogy a hirosimiai és nagasakii atomrobbantás után 5–10 évvel emelkedett jelentősen az AML előfordulása a sugárzásnak kitett lakosok körében.

Az iparban használatos kémiai szerek közül kiemelt szerepet tulajdonítanak a benzolnak, az arzénnek, a gyógyszerek közül az alkiláló szereknek, mert szolid tumorkok alkiláló szert is tartalmazó kemoterápiáját követő-

en 5–8 évvel az ún. másodlagos leukémiák megjelenése gyakori. A genetikai eltérések közül Down-szindrómában, Fanconi-aplasiában, Klinefelter-szindrómában és congenitalis aneuploidiasban gyakoribb a leukémia előfordulása. A fertőző ágensek tekintetében ismeretesek adatok elsősorban a retrovírusok etiológiai szerepét illetően is.

## Klinikai tünetek és diagnózis

A klinikai tünetek az érett funkcionáló vérésejtek hiányával, valamint a csontvelőt és más szerveket infiltráló éretlen vérképző sejtek jelenlétével függnek össze. A működőképes vérésejtek hiánya anaemiához, thrombopeniához és granulopeniához vezet, így tehát gyengeség, gyakori fertőzések és vérzéses jelenségek fordulnak elő. A csontvelőben a blastok nagymértékű felszaporodása okozza a csontfájdalmakat, a kóros sejtek a keringéssel gyakorlatilag bármely szervbe eljutnak, ennek következtében a bőr, a gingiva, a herék, a központi idegrendszer és a máj infiltrációja a leggyakoribb.

Akut lymphoid leukémiában nem ritka a lymphadenomegalia és a lép, valamint a máj megnagyobbodása. A here érintettsége és a központi idegrendszeri megjelenés is ALL-ben gyakoribb.

A betegség diagnózisa akkor állítható fel, ha a csontvelőben a blastok aránya meghaladja a magvas sejtek 20%-át. A csontvelő általában hipercelluláris, bár a betegség hypoplasiás formája is előfordul. Az akut leukémia diagnózisának felállítását követően szükséges az egyes alcsoportok elkülönítése, nevezetesen a myeloid és lymphoid akut leukémiák megkülönböztetése. A differenciálásban a citokémiai és az immunológiai (felszíni marker) vizsgálatok adnak segítséget.

A korábban alkalmazott francia, amerikai, brit (FAB) besorolás az egyes alcsoportok tekintetében nem adott a klinikusoknak a prognózis és a kezelés megválasztása szempontjából igazán fontos információkat, így jelenleg a WHO klasszifikáció a használatos, amely a megelőző myelodysplasia, valamint az ismert kedvező és kedvezőtlen citogenetikai eltérések alapján csoportosítja az akut leukémiákat.

A betegség prognózisának megítélésében a kromoszómavizsgálat (számszerű és strukturális elváltozás), valamint a molekuláris genetikai vizsgálatok adnak segítséget. A genetikai eltérések gyakran meghatározott kromoszómaaberráció háttérben lelhetők fel, de egyre több olyan fúziós gén jelenléte ismert akut leukémiákban, amely nem jár kimutatható kromoszómaeltéréssel.

## Terápia

A betegség kezelése a beteg életkorától és általános állapotától függően kuratív és palliatív lehet. Kuratív kezelés során a malignus sejtek teljes eradikálása, palliatív kezelés esetén a tumortömeg csökkentése és a cytopeniából eredő tünetek mérséklése a cél.

Csak igen idős, rossz általános állapotú betegek esetében választható a tisztán szupportív kezelés, amely a klinikai tünetek enyhítését jelenti. Gyógyulásra csak kuratív célú és dózisos kezelés esetén lehet számítani.

## A citosztatikus kezelés általános elvei

### Kuratív célú citosztatikus kezelés

**Remisszióindukciós kezelés.** Célja a komplett remisszió (KR) elérése, azaz a csontvelőkép teljes normalizálódása, ami azt jelenti, hogy a megfelelő sejtartalmú csontvelőben a blastok aránya  $< 5\%$ . A perifériás vérképben a granulocytaszám:  $> 1 \times 10^9/l$  és blastok nem találhatóak, a thrombocytaszám:  $> 100 \times 10^9/l$ . A komplett remisszió azonban még nem jelenti a betegség teljes eltűnését, hiszen ebben a helyzetben még legalább  $10^8$  leukémiás sejt található a szervezetben. Az indukciós kezelés ritkán egy, többnyire két ciklus kemoterápiát jelent.

**Posztremissziós kezelés.** Célja a remisszióban még fennmaradt leukémiás sejtek tömegének további csökkentése, vagy teljes kiirtása. Posztremissziós kezelés nélkül a remisszióba került betegek igen rövid időn belül (néhány hónap) visszaesnek.

A posztremissziós kezelés csak gyógyszeres vagy gyógyszeres kezelést és őssejt-transzplantációt jelenthet. A kezelésben választhatunk az indukcióhoz hasonló szereket a korábbiak megfelelő dózisban (*konzolidáció*) vagy az indukcióban használt gyógyszereket a korábbinál sokkal nagyobb dózisban alkalmazhatjuk (nagy dózisos kezelés, azaz *intenzifikáció*).

**Fenntartó kezelés.** Akut myeloid leukémiában általában nem javítja a betegek túlélését, de akut lymphoid leukémiában alkalmazható.

### Kezelési lehetőségek heveny myeloid leukémiában

#### Indukciós kezelés

Indukciós kezelésként egyértelműen *citozin arabinozidot* (ara-C) és *daunorubicint* ajánlanak. Ez az indukciós kezelés többnyire hét napot vesz igénybe (ún. 7 + 3 kezelés).

Ismeretesek olyan protokollok is, amelyekben az előbb említett szereket per os *tioguaninnal* vagy intravénás *etoposiddal* egészítik ki. Fiatal betegekben a daunorubicin *idarubicinnal* történő helyettesítése kedvező lehet, javítja a remissziós arányt. Az indukció második ciklusa azonos dózisos szerekekkel, azonos időtartamú kezelést jelenthet, de főként fiatal betegekben nagy dózisos *ara-C mitoxantronnal* történő kiegészítése is használatos.

#### Posztremissziós kezelés

**Konzolidáció:** az indukcióban alkalmazott szerekekkel és ahhoz hasonló dózisban történik.

**Intenzifikáció:** nagy adagú (high dose: HD) *ara-C* önmagában vagy *mitoxantronnal* kiegészítve jön szóba.

Posztremissziós kezelésként általában három, legfeljebb négy ciklus kemoterápia indokolt. Fenntartó kezelés akut myeloid leukémiában nem javítja a betegek túlélését, így nem indokolt alkalmazása.

#### Speciális entitások

**Heveny promyelocytás leukémia.** Jellemzője a t(15;17) transzlokáció, a reténsav alfa-receptor génjének átrendeződése, emiatt a betegség kezelése eltér a többi altípusú akut myeloid leukémiáétól. *Transz-retén-*

savat monoterápiában adva komplett hematológiai és genetikai remisszió érhető el, a relapszus valószínűsége azonban jelentős. *Antraciklin* adásával mindenképpen ki kell kiegészíteni a leukémiás sejtek differenciálódását kiváltó kezelést. Az *ara-C* értéke vitatott ebben a betegcsoportban.

*Idős betegek* esetében leginkább csak palliatív kezelés jön szóba, mivel a betegség prognózisa bármely kezelés esetén kedvezőtlen (az ötéves túlélés alig éri el a 10%-ot). Palliatív célból, a tumor tömeg csökkentésére orális *idarubicin* önmagában vagy *etoposid*-dal kiegészítve jön szóba.

*Az őssejtátültetés szerepe a heveny myeloid leukémia kezelésében*

Az őssejtátültetés a posztremissziós kezelés része lehet, elsősorban a kedvezőtlen prognózisú csoportban (megelőző myelodysplasia, kedvezőtlen citogenetikai eltérések) indokolt, ha a betegnek HLA-identikus testvérdonora van. Ebben a tekintetben a beteg életkora és a kísérő betegségek egyaránt fontos tényezők.

### Akut lymphoid leukaemia kezelése felnőttkorban

A gyógyítás eredményei felnőttkorban nem olyan jók, mind gyermekkorban, a betegség prognózisa hasonló a felnőttkori akut myeloid leukémiához, melynek oka az, hogy a felnőttkori ALL számos vonásában, biológiai jellemzőjében eltér a gyermekkori betegségtől.

Az indukciós kezelés alapvető szerepei a *vincristin*, *daunorubicin*, *szteroid* (*Prednisolon*, egyes protokollokban *Oradexon*) és az *l-aszparagináz* (*Kidrolase*). A profilaktikus intrathecalis gyógyszeradás, illetve bizonyítható központi idegrendszeri manifesztáció esetén az intrathecalis kezelés elengedhetetlen akut lymphoid leukémiában. Erre a célra a *metotrexát*, az *ara-C* és *dexametazon* alkalmazhatóak. A korábban széles körben alkalmazott koponyabesugárzás háttérbe szorult.

A posztremissziós kezelés nagy dózisú *ara-C*-t vagy *metotrexát*-ot tartalmaz. Ebben a fázisban jön szóba az őssejt-transzplantáció.

Fenntartó kezelésként a betegek hetente egyszer *metotrexát*-ot valamint *purinetolt* kapnak. Az akut lymphoid leukémiás betegek komplex kezelése egy éves időtartamot vehet igénybe.

### Kiegészítő (szupportív) kezelés

A felnőttkori akut leukémiák kezelésében a citosztatikus kezeléssel azonos fontosságú a megfelelő szupportív kezelés, amely elsősorban a hiányzó, működőképes vörsejtek pótlását szolgálja, elsősorban vörsejt- és trombocytapótlást jelent. A súlyos infekciók megelőzése és kezelése szempontjából a megfelelő gombaellenes és antimikrobás kezelés igen fontos.

### Új terápiás lehetőségek

Akut myeloid leukémiában célzott kezelésként anti-*CD33* monoklonális ellenanyag alkalmazásával vannak kedvező tapasztalatok. A célzott hatáspontú szerek közül klinikai vizsgálatok történnek az ún. *farnesil-transzferáz enzimét gátló szerekkel*. Akut lymphoid leukémiában a Philadelphia-kromoszóma-pozitív esetekben a tirozin-kináz gátló *imatinib-mezilát* hatékonyak tűnik.

### Prognózis

A betegség prognózisát AML-ben elsősorban a citogenetikai eltérések, a beteg életkora és a megelőző myelodysplasia megléte vagy hiánya befolyásolja. ALL-ban az életkoron túlmenően az immunfenotípus, a remisszióig eltelt idő és a kezdeti fehérvérsejtszám is fontos. Az említett faktorokon kívül ismeretesebbek még más, a prognózist azonban kevésbé jelentősen befolyásoló tényezők is. A remissziós arány akut leukémiában eléri a 60–85%-ot. Ez az arány elsősorban a már említett prognosztikai tényezőktől függ. A remisszióba került betegek egy részében a betegség kiújul, ez a magyarázata annak, hogy a kedvező remissziós ráta ellenére a gyógyulási arány 10–40%. A gyógyulási lehetőségeket a nagy dózisú *ara-C*-t tartalmazó konszolidáló kezelés és az őssejt-transzplantáció jelentősen javította. Őssejt-transzplantáció esetén a gyógyulási esélyek meghaladják a hagyományos kemoterápiával elérhetőket, hangsúlyozni szükséges azonban, hogy ez az eljárás csak fiatal betegek esetében, remisszióban és HLA-identikus rokon donor esetén igazán kedvező.

(Borbényi Zita dr., Szeged, Tárogató u. 32/c. 6726  
e-mail: borbenyi@freemail.hu)

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

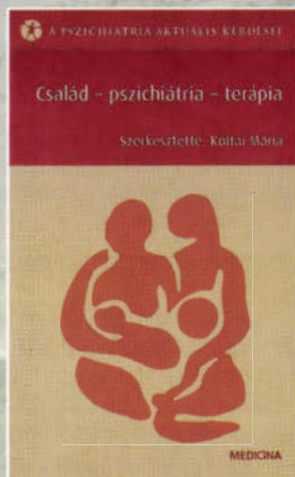
Telefon: (06-20) 934-9449

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszer-szemlélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, ily módon a körlefolys alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvevő társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiás megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia családszintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a realitástól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünezhordozói a viselkedészavart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyerekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiás szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiás hatását alkalmazza. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tágítja.



Formátum: 133 x 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiájának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és e gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 x 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

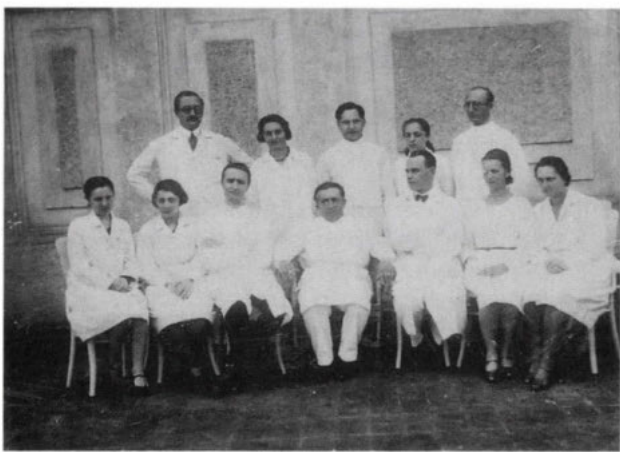
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

## Ötvenéves a ceglédi Toldy Ferenc Kórház Gyermekosztálya

1930-ban telepedett le Cegléden először gyermekorvos. Addig a gyermekeket is a felnőtteket ellátó, általános orvosok látták el. Az Országos Stefánia Szövetség 1920-ban alapította ceglédi szervezetét a terhes asszonyok és csecsemők, gyermekek gondozására. (Ez volt az országban a huszonötödik hasonló intézmény.) Gyermekorvos nem volt a városban, vendégelőadók tartottak ismeretterjesztő előadásokat „Anyák iskolája” címmel. 1925-ben nyitották meg a helyi szülőotthon, az újszülötteket a szülészek, vagy a szülésznők látták el. 1930-ban nyitották meg a város új kórházát, sebészeti és belgyógyászati osztálya volt.

Cegléd első gyermekorvosa dr. Jójárt József volt. 1904-ben született, tizenegygyermekes pedagógus család második gyermekeként. Apja a Szeged környéki tanyasi iskolákban tanított. Jójárt József a tanyáról járt be Szegedre, a piarista gimnáziumba. A szegedi egyetemen szerezte meg orvosi diplomáját 1928-ban. Két esztendőig díjtalan gyakornok volt a Dr. Hainiss Elemér vezette szegedi Gyermekklinikán. Dr. Waltner Károly, a szegedi Gyermekklinika későbbi, legendás hírvé professzora volt az adjunktus a klinikán, ő volt a kezdő orvos tanítómestere. Szakmai kapcsolatuk, barátságuk tartós maradt. 1930-ban dr. Jójárt József Ceglédre költözött. Három gyermeke született: Mária gyermekorvos lett, Miskolcon dolgozik. József sebész, Nématországban él. György szintén apja örökébe lépett.



**1. ábra:** A szegedi gyermekklinika dolgozói 1930 júniusában Középpont ül dr. Hainiss Elemér professzor. Jobbján dr. Waltner Károly, mellette dr. Waltnerné, dr. Mogán Klára. A második sorban középen áll dr. Tóth János (fia, dr. Tóth Csaba Debrecenben urológus professzor), az álló sor bal szélén dr. Jójárt József

Dr. Jójárt József az akkori idők lehetősége szerint magánpraxisból tartotta fenn családját. Később városi orvos lett. Naponta vizsgálta a szülőotthonban az újszülötteket. Születéskor a szülészek látták el az újszülötteket, őt a napi viziten kívül csak akkor hívták, ha gond volt. A Stefánia Zöldkereszt szolgálaton belül, a védőnők segítségével szervezte, végezte a csecsemők, gyermekek tanácsadását. Járt a környező falvakat, tanyákat, gyógyította a gyermekeket. Pedagógus őseitől öröklött érzékkel, türelemmel tanította a szülőket, küzdött a babonák ellen. Megvalósította a ma oly hangsúlyos prevenciót. Cegléden nem volt gyermekosztály. Előfordult, hogy napokig a lakásán lévő rendelőjében voltak a vidéki, tanyasi betegek anyjukkal, hogy folyamatosan ellenőrizni tudja állapotukat. Felesége kosztolta őket, segített a súlyos betegek ápolásában.

A világháború után először a gyermekszakrendelést sikerült megszervezni az OTI, később az SZTK keretében, utána a Járási Egészségügyi Szolgálatban (JESZ) a járás gyermekellátását. A JESZ volt az MSZSZ (Mozgó Szakorvosi Szolgálat) elődje. A város vezetése számára is világossá vált, hogy a nagyarányú csecsemőhalálózást csak helyben létesített gyermekosztály segítségével lehet csökkenteni. Az ötvenes évek elején az egész országban szerveztek kórházi gyermekosztályokat. 1950-ben dr. Jójárt Józsefet, aki még mindig egyetlen gyermekorvos volt a városban, kinevezték kórházi gyermekgyógyász főorvosnak. Néhány beteget az amúgy is zsúfolt belosztályon tudott elhelyezni, de fő feladata az volt, hogy megszervezze, majd irányítsa a gyermekosztályt. A kórház területén lévő nővérszállóra emeletet húztak, abban alakították ki a csecsemő- és gyermekosztályt. Több helyről összekunyerált, szedett-vedett bútorokkal, rendkívül súlyos beteganyaggal indult meg az osztály.

1952. augusztus 31-én vették fel az osztályra az első beteget. A 36 ágyas osztály egyetlen orvosa dr. Jójárt József volt. Az osztály mellett továbbra is ellátta a JESZ, majd az MSZSZ gyermekrendelését és a rendelőintézet gyermekszakrendelését. Az osztály ellátásában a sebészet és a belosztály segédorvosai segítettek neki. A gyermekek alapellátását a körzeti orvosok végezték. 1953 januárjában érkezett meg első segédorvosa, dr. Tápay Miklós. 1953 októberében dr. Jákics József személyében újabb segédorvost kapott az osztály. 1955-ben a folszinten két kórteremmel, fürdőszobával és egy vizsgálóval bővítették az osztályt, ettől kezdve ágyszáma 45 volt.



**2. ábra:** 1955-ben készült a ceglédi kórház parkjában, a gyermekosztály első orvosairól.

A pad jobb szélén ül dr. Jákcics József, mellette dr. László Pál, a Ssemelweis (ma Szent Rókus) kórház gyermekgyógyász főorvosa. Mellette dr. Jójárt József, majd dr. Tápay Miklós

1956 október végén dr. Jójárt József, mint a város egyik nagy tekintélyű, közszeretnek örvendő polgára, a forradalom helyi vezetői közé tartozott. 1957 februárjában letartóztatták, megfosztották állásától. Az osztályon egy segédorvos maradt. Hetente egyik alkalommal a Rókus kórházból lejött egy szakorvos, és a kórház többi osztályának segédorvosai segítettek. Áprilisban dr. Szabó Miklóst, a békéscsabai gyermekotthon igazgatóját bízták meg az osztály vezetésével. Röviddel utána a segédorvos tartós betegsége miatt dr. Szabó Miklós maradt egyedül az osztályon. 1957 őszén két segédorvos jött, ettől kezdve az osztálynak mindig volt legalább egy segédorvosa. A kórház többi osztályán is kevés orvos volt, ezért gyakran közös ügyeket tartottak: egy orvos ügyelt a kórház valamennyi osztályán. (Kivéve a külön telephelyen működő szülészeti.) A közös ügyek 1965-ig tartottak. Azóta állandó gyermekorvosi ügyelet van az osztályon.

Dr. Jójárt József 1957 végén tért haza. Először állás nélkül volt, majd körzeti orvosként dolgozott. 1958 augusztusában foglалhatta el újra helyét a kórház gyermekosztályának élén.

1958-tól 1969-ig, dr. Jójárt József nyugdíjba vonulásáig a gyermekgyógyászat akkori fejlődésének megfelelően fokozatosan javult az osztály szakmai színvonala, csökkent a halálozás. Évi 8–900 fekvő beteget láttak el. 1957-től már egy-egy helyben képzett szakorvos látta el a gyermekszakrendelést, illetve az iskolaorvosi feladatot. 1962-ben szervezték meg Cegléden az első két gyermekkörzetet. Az osztályon egymás után szereztek szakképesítést fiatal gyermekorvosok. 1967-ben még két gyermekkörzetet szerveztek, majd 1970-ben újabb kettőt. A hetedik gyermekkörzetet és az ifjúsági orvosi állást 1975-ben szervezték meg. 1966-ban kezdték meg az új kórház építését Cegléden. Az előkészítő munkákban még részt vett dr. Jójárt József, de már nem ő költözött be az új épületbe. 1969-ben nyugalmába vonult. 1970-től 1978-ban bekövetkezett haláláig a kórház higiénikus főorvosaként dolgozott, részállás-

ban. Emlékét az 1996-ban, a kórház aulájában elhelyezett emléktábla őrzi. Az osztály vezetését a nagykőrösi kórház gyermekgyógyász főorvosa, dr. Hidvégi Zoltán vette át, 1970-ben.

Dr. Hidvégi Zoltán 1925-ben született. Aszódon érettségizett az Ágostai Evangélikus Gimnáziumban. 1949-ben avatták orvossá a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetemen. Másfél évig az Egészségügyi Minisztériumban dolgozott, 1950 októberétől 1955 májusáig a budapesti II. Gyermekklinikán. Másfél évig bölcsődei orvos volt, majd 1956 novemberétől a Heine-Medin utókezelő kórházban dolgozott, adjunktusként. 1958 augusztusától az újonnan szervezett nagykőrösi Gyermekosztályt vezette. 1969-ben „Kiváló orvos” kitüntetését kapott.

1970 márciusában költözött át a gyermekosztály az új épület VII. emeletén kialakított, nyolcvanöt ágas osztályra. A megnövekedett ágyszámhoz nagyobb felvevő terület, magasabb orvoslétszám társult. Hét gyermekorvos dolgozott az osztályon. Az osztály betegforgalma megnövekedett, évi 2000 körüli fekvőbeteget láttak el. Végre egy épületbe került a gyermekgyógyászat és a szülészet, lehetővé vált, hogy az újszülötteket szövődmenyes szüléseknél már a szülőszobán gyermekorvos lássa el. Ennek megfelelően tovább javult a csecsemő-, különösen az újszülött-halálozás. A szülészeti felvevő területe is növekedett, egyre több koraszülött született. Ellátásukra 1975-ban koraszülött részleget alakítottak ki a gyermekosztályon, az osztály ágyszáma 90-re emelkedett. Az osztály széles profillal működött, a fül-orr-gégészeti műtött gyermekek kivételével az osztályon helyezték el csaknem valamennyi gyermek beteget. Ellátásukban szükség szerint részt vettek más szakmák orvosai. A gyermekosztályon megalakulása óta fekvőbeteg a sebészeti osztályon operált gyermek betegek. Mivel még seholy nem voltak gyermek intenzív osztályok, az intenzív ellátást igénylő betegeket is ellátták. A nagyszámú mastoiditis miatt sok műtét történt, új altatási módszert honosítottak meg a műtendő csecsemők altatására. A nagyszámú, későn diagnosztizált húgyúti fertőzés miatt elkezdtek az iskolás gyermekeknél a vizelet szűrővizsgálatát. Ebből a munkából kandidátusi értekezés született. Sajnos a kórházból szakvizsga után rendre eltávoztak az orvosok, így a nephrológián kívül nem sikerült stabil, egy-egy részterületen gyakorlott orvosgárdát kialakítani.

1990-ben nyugdíjba vonult dr. Hidvégi Zoltán, és az osztály vezetését dr. Jójárt György vette át. 1941-ben született, 1959-ben érettségizett Cegléden. 1966-ban avatták orvossá Szegeden. A bajai kórház gyermekosztályán helyezkedett el. Mivel ismételt kísérlete, hogy visszatérjen a klinikára, rossz káderlapja miatt kudarcot vallott, 1969-ben a ceglédi kórház gyermekosztályára helyeztette át magát. 1970-ben szakvizsgázott gyermekgyógyászatból. 1978-ban megvédte kandidátusi értekezését. 1979-ben kinevezték főorvosnak. Ettől kezdve önállóan vezette az osztály egyik felét, féléves váltásban dr. Hidvégi Zoltán főorvossal. 1990-től osztályvezető főorvos. 1990-től a gyermekbetegek ultrahangvizsgálatát maguk végzik. Mivel sok vesefejlődési rendellenes-

ség csak későn derült ki, elkezdtek az újszülöttek ultrahang-szűrővizsgálatát. Ennek a munkának eredménye Markusovszky-díj lett (1996).

A 1990-es évek elején úgy látszott, hogy sikerül stabil orvosgárdát kialakítani az osztályon. Kialakították a szakambulanciát. A gyermekkörzetek telítődtek, a környező falvakban is dolgoznak gyermekorvosok. Lényegesen javult az alapellátás, a születésszám pedig csökkent. A fekvő betegek száma mérsékelten (évi 1600–1700), az ápolási idő jelentősen csökkent, ezért az osztály ágyszáma 1989-ben 82-re, 1992-ben 62-re csökkent. 1993-tól anyákat is fel tudnak venni csecsemőjük, kicsiny gyermekük mellé. 2001-ben az OEP csak 30 ágyra kötött szerződést, ez viszont kevés. Betegeik száma gyakran meghaladja az ágyak számát.

1952-től napjainkig ötvennégy gyermekorvos dolgozott az osztályon, közülük 42 Cegléden szerezte meg gyermekorvosi szakképesítését. Öt orvos második szakképesítést is szerzett. Két gyermek pulmonológus, egy-egy gyermekneuroológus, -kardiológus és -neonatólógus szakorvost képeztek. Három osztályvezető főorvos került ki az osztály orvosai közül. Az osztályról kilencven publikáció jelent meg, huszonöt idegen nyelven. A régi iratok nem maradtak meg, ezért meg sem becsülhető, hány ápolónő dolgozott az osztályon.

Sajnos, a több évtizedes hibás egészségpolitikának az lett a következménye, hogy az orvosi hivatás, különösen a gyermekorvoslás egyre kevésbé vonzó. Kevesen készülnek orvosnak, a végzett orvosok egy

része nem szakmájában helyezkedik el: orvoshiány alakult ki. Az osztály hat éve hirdet állást, és nem sikerült orvost kapni. Két gyermekpulmonológus és a neonatólógus szakorvos távozott az osztályról. 2002-ben az osztály orvoslétszáma négyre csökkent. A kórház felszereltsége javul, korszerű módszerekkel dolgozhatunk, de lassan nem lesz, aki a modern technikát működtesse. A sok áldozattal létrehozott szakambulancia ellátását egyre nehezebben tudjuk biztosítani.

A jelenleg az osztályon dolgozó orvosok: dr. Jójárt György osztályvezető, gyermeknephrológus, dr. Pásztor Judit főorvos, diabetológus, dr. Megyeri Katalin adjunktus, gyermekneuroológus és dr. Nagy Miklós alorvos, gyermekkardiológus. Kettő közülük nyugdíj előtt áll. Az osztály jövője bizonytalan, az ötvenéves jubileum alkalmával nincs okunk az ünneplésre. Az osztály története során a hőskorban – a szebb jövő reményében – sok nehézséggel megbirkóztak eleink. Manapság senki sem kapható arra, hogy élete felét az ügyeletes szobában élje le. Kérdéses, hogy a mostani, reménytelennek tűnő helyzetből sikerül-e kilábalni?

Cegléden hét gyermek háziorvosi praxis működik. Gyermek családorvosaink is megtették kenyerük javát (átlagos életkoruk 59 év). Az utánpótlás nem jelentkezik. Talán nem marad gyermekorvos nélkül Cegléd, de a gyermekellátás színvonalának csökkenése várható.

*Jójárt György dr. és Jójárt Mária dr.*

## Alexander von Lichtenberg (1880–1949)

Lichtenberg Alexander, vagyis Sándor, Lichtenberg Kornélnak, a századforduló híres fülész tanárának volt legidősebb fia. Budapesten végezte orvosi tanulmányait, medikus korában Lenhossék anatómiai intézetében dolgozott, 23 éves korában promoveált, majd továbbképzés céljából Heidelbergbe utazott, ahol prof. Czerny sebészeti klinikáján lett asszisztens. Mindössze négy és fél évet töltött Heidelbergben, ám ez az időszak meghatározónak bizonyult további munkássága szempontjából.

Érdeklődése az urológia területére irányult. Első közleményeiben és előadásaiban a húgyutak, valamint a vese szövettani, anatómiai és fejlődéstani problémáit tanulmányozta. Korán figyelt fel a röntgensugarak jelentőségére, mint diagnosztikai eszközre. 1905-ben 1%-os Arg. nitricumot fecskendezett be katéter útján a hólyagba: az így készített felvételen a hólyag teljes és pontos képét sikerült rögzítenie. Első cystogramját Meránban mutatta be a szakemberek előtt. Később a vesemedencéig jutatta el a 4%-os oldatot, így első alkalommal sikerült pyelographiát készítenie. Történelmi jelentőségű munkája 1906. január 16-án jelent meg a Münchener

Medizinische Wochenschriftben. A közlemény társszerzője, Fritz Voelcker magántanár volt. Sikerült bemutatnia a hólyagizmok működését is, amit biocystographiának nevezett el. Az általános sebészet terén a narkózis káros hatásáról értekezett. Megdöbbenve észlelte a sikeres műtétek után fellépő gyakori pneumoniát. Ennek okát kutatta állatkísérletekkel, amelyekkel kimutatta a kloroform káros hatását. A helyi érzéstelenítés gyakoribb használatát ajánlotta.

A tanulóévek után a második állomás Strassburg volt, ahol az egyetem sebészeti klinikáján lett asszisztens. Madelung professzor felismerte Lichtenberg tehetségét, és további kutatásokra ösztönözte őt. 1909-ben jelent meg nagy figyelmet keltő értekezése a peritonitis következtében fellépő keringési zavarok kezeléséről. Ugyancsak ebben az évben mutatta be biocystographiáját Berlinben, a Német Röntgenterárság kongresszusán. 1911-ben sorozatos pyelographiákat készített vesetuberkulózis esetekről. Ezzel vitát keltett, hiszen sokan károsnak és fölöslegesnek tartották a beavatkozást. Az utókor azonban Lichtenberget igazolta.

1913-ban összefoglaló munkában ismertette a congenitalis kóros elváltozások korai felismerését pyelogramm útján. Ugyancsak ez évben adta ki kollégáival a Zeitschrift für Urologische Chirurgie című folyóiratot. Négyéves strassburgi tartózkodás után Lichtenberg magántanári kinevezést nyert. Nyilvános bemutató előadásának címe: A vesediagnosztika új módszerei volt. Egy évi szabadságra kapott engedélyt, hogy a pesti poliklinika sebész főorvosi állását tölthesse be. Ekkor azonban kitört az első világháború. Előbb egy katonai parancsnokságon lett sebész konzultáns, majd egy nagy katonai kórház igazgatójává nevezték ki. A háború idején nősült meg. Egy bécsi bankigazgató lányát, Schneider Lillyt vette feleségül, aki a következő években, 1918-ban és 1919-ben két fiúgyermekkel ajándékozta meg.

A békekötés idején már nem térhetett vissza Strassburgba, mivel a város gazdát cserélt. Egy évet Csehszlovákiában töltött, majd 1920-ban életének új és legfontosabb korszaka kezdődött, miután Berlinbe, Európa akkori orvosi központjába költözött családjával. Itt a Berlini Urológusok Szövetség rövidesen felvette tagjai közé, és a következő évben az egyetem rendkívüli professzori címmel tüntette ki. Később a Szent Hedwig kórház hívta meg konziliárius urológusnak, ahol 1924-ben az urológiai osztály főorvosa lett. A kezdetben 13 ágyas osztályból Lichtenberg Európa egyik legszebb és legnagyobb urológiai kórházát alakította ki.

Mindenki csodálta munkaképességét, energiáját és kötelességtudatát. Naponta 10 órát dolgozott a kórházban, és ezt megkövetelte kollégáitól is. Nem volt könnyű természetű, hirtelen lobbant haragra, de gyorsan meg is békült. Beosztottai iránt mindig figyelmes volt, sosem feledkezett meg a karácsonyi ajándékokról. Szerette az életet, imádta a finom ételeket, a szivar mindig ott égett szája sarkában. Humora közismert volt. Erős magyar akcentussal beszélt németül – Berlinben ezért csak „a magyar”-ként emlegették. Felesége remek, bécsies konyhát vezetett. Házuk állandóan teli volt vendégekkel, barátokkal, kollégákkal, akik Lichtenberget keresték fel tanácsért. Sokat utazott külföldre, részt vett az urológusok összes európai kongresszusán.

Az operációk tökéletesítése érdekében új műszereket alakított ki. Szerkesztésében jelent meg a Jahresbericht für Chirurgie című kiadvány, amely évente látott napvilágot. 1926-tól kezdve öt kötetben jelent meg a Handbuch der Urologie című munka, amelynek Lichtenberg társszerzője volt. Soha sem szűnt meg érdeklődése a röntgensugarak diagnosztikai célra való felhasználása iránt. Azt a vénába fecskendezhető kontrasztanyagot kereste éveken keresztül, amelynek segítségével a röntgenképen a vese elváltozásai világosan láthatókká válnak. Két biokémikus, Binz és Rath előző kísérleteik alapján a jódot ajánlották mint intravénás kontrasztanyagot. Moses Swick, aki a New York-i Mount Sinai kórházból Libman-ösztröndíjjal került Berlinbe, állatkísérleteket végzett a jóddal, és Lichtenwitz hamburgi, belgyógyászati klinikáján a betegeken is kipróbálta a készítményt. A legfontosabb kutatások azonban Lichtenberg vezetésével folytak. Az intravénás pyelographi-

át Lichtenberg Ausscheidungs-pyelographie-nek nevezte el, és az első kontrasztanyag neve Uroselektan lett. Az első sikeres röntgenképek után felmerült a kérdés, hogy kit illet meg az elsőbbség joga. A Klinische Wochenschrift szerkesztőivel való tanácskozás után úgy döntöttek, hogy mindketten, Schwick és Lichtenberg külön tanulmányban ismertetik eredményeiket. A közlemények a folyóirat 1929. november 5-i számában jelentek meg a következő címen: Schwick: Darstellung der Niere und Harnwege im Röntgenbild durch Uroselektan, illetve von Lichtenberg és Schwick: Klinische Prüfung des Uroselektans. Schwick maga 1965-ben számolt be mindezekről a New York-i Orvosi Akadémián a Valentine Memorial Lecture keretében.

Az intravénás pyelographia első nyilvános bemutatójára 1929-ben került sor Münchenben a Német Urológiai Szövetség ülésén. Az intravénás pyelographia rutin vizsgálati módszerré vált, és amikor Lichtenberg 1931-ben a párizsi radiológiai kongresszuson és Londonban a Royal Society of Medicine urológiai szekciójában tartott beszámolót, a pyelogramok száma 2000-re emelkedett. Lichtenberg híre, neve messze túlterjedt Németország határain, mivel igen gazdag és nehéz klinikai munkája mellett állandóan előadott Európa városaiban. 1930 óta már ő volt a berlini urológus-szövetség elnöke, és neki köszönhetően állították föl az első urológiai tanszékeket is a német egyetemeken. Lichtenberg 32 éven át szolgálta a német medicinát, amikor 1933-ban a náci hatalomra jutottak.

Lichtenberg a mellékelt bejelentőlap szerint római katolikusnak tartotta magát és feleségét. A Gestapo azonban azonnal kiderítette zsidó származásukat, és életük ettől kezdve a megpróbáltatások sorát hozta. 1933. november 21-én a porosz Tudomány-, Művészet- és Népművelésügyi miniszter megvonta tőle az egyetemi előadások tartásának jogát. Ezzel az intézkedéssel elvesztette a rendkívüli professzori címet is. Ugyanezen minisztérium átirata 1934. július 19-én visszavonja az előbbi, 1933. november 21-i intézkedést, és engedélyezi az előadások ismételt felvételét. Az engedély egy évre szól. 1935. november 6-án az egyetemi igazgatóság azt kérdezi Lichtenbergtől, hogy nagyszülei közül kik voltak „zsidó fajúak”. Lichtenberg 1935. december 24-én kelt válaszában közölte, hogy nagyszülei zsidók voltak, ám felhívja az egyetemi hatóságok figyelmét arra, hogy ő magyar állampolgár és a magyar kormány határozott kérése alapján a porosz miniszter már engedélyezte egyetemi előadásainak megtartását. A porosz minisztérium 1936. július 30-án kelt levele szerint azonban ez az engedély 1935. december 31-én lejárt, a Hedwig kórházban pedig 1936 végéig dolgozhat csak tovább. A birtokomban levő utolsó okirat szerint Lichtenberg 1936-ban elhagyta Németországot, és visszatért szülővárosba Budapestre. A berlini egyetemhez címzett levelében lemondott a német *venia legendi*-ről.

Budapesten a Siesta szanatóriumban dolgozott, de itt sem maradt hosszú ideig, mivel német nyomásra, 1938-ban Magyarországon is bevezették az első zsidótörvényt. Örömmel fogadta hát dr. Almazon, mexikói egészségügyi miniszter meghívását Mexico Citybe és



egyetemi állásánlatát. Almazon Lichtenberg aszisztense volt egykor Berlinben, testvére pedig éppen ekkoriban indult az elnökválasztáson. Almazon testvére azonban nem lett elnök, így Lichtenberg állása is meghiúsult. Le kellett ugyan mondania a klinikai munkáról, ám Mexikóban különböző kórházakban operált és privatpraxist is vezetett. Megtartotta magyar állampolgárságát abban a reményben, hogy még hazamehet egyszer. Könnyen alkalmazkodott az új világhoz: beszélt franciául és gyorsan megtanulta a spanyolt is. Szerette a klímát, az embereket, gyakran járt családjával jó vendéglőkbe, és a magyar klubnak is állandó vendége lett. A műtőben gyakran hallatta a német nyelvű káromkodását, ha nem ment minden úgy, ahogyan ő kívánta. Asszisztensei mégis szeretettel és nagybecsüléssel beszéltek róla.

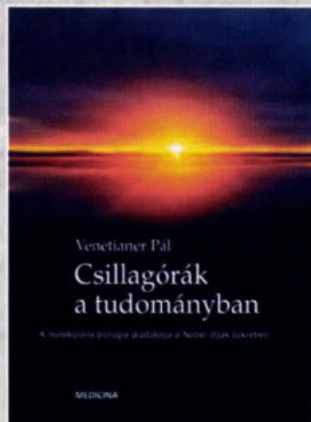
1948-ban megbetegedett. Felesége régi barátjukat, Elmer Bertet kérte konzíliumra Los Angelesből, mivel nem nagyon bízott a helyi orvosokban. A mexikói leletek negatívak voltak, de Elmer Bert Los

Angelesbe a Good Samaritanin kórházba vitte barátját kivizsgálásra. Itt ileitis miatt kezelték, majd hazaküldték mexikói otthonába. Lichtenberg állapota azonban nem javult: 1949. április 21-én, 69 éves korában elhunyt. Halála évében a Német Urológiai Társaság ugyanabban a teremben emlékezett meg róla, ahol 20 évvel azelőtt először ismertette az orvosi világgal az intravénás pyelographiát.

**IRODALOM:** 1. Akták a Friedrich Wilhelms-Universität Berlin könyvtárából. – 2. Alexander von Lichtenberg (1880–1949). Introduction. Urology, 1974, 3, 381. – 3. Biographisches Handbuch der deutschsprachigen Emigration nach 1933. 1983, Vol. 2. 565. old. – 4. Prof. Lichtenberg Kornél, Hőgyes Emlékkönyv. 1896, 780. old. – 5. Szimyei J.: Magyar írók élete és munkái, 1906, VII., 1180-1182. – 6. The life and times of Alexander von Lichtenberg. Urology, 1990, 35, 464-469. – 7. Újvári P.: Magyar Zsidó Lexikon. 1929, 533. old. – 8. Westermann, B.: Alexander von Lichtenberg. Bibliographie eines Urologen. Inaug. Dissertation, Berlin, 1978.

Emed Alexander dr.

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

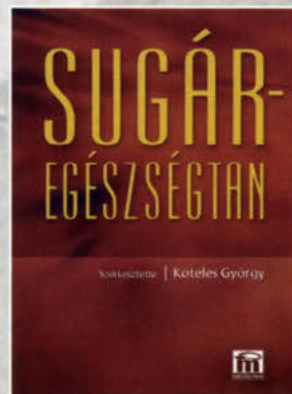
„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagórái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft

## Sugáregészségtan

Szerkesztette: Kóteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

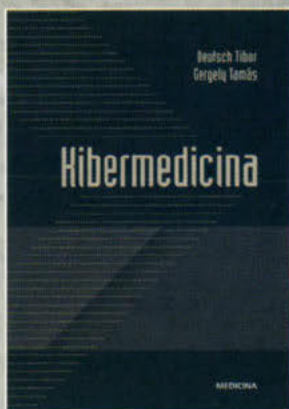


Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és házi orvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni. A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképeségét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezte elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képletet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

## Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza. Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulációs kezelési módokat, a hiperlipidémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át. Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 628 oldal Bolti ár: 5200 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

**Endokrin zavarok, hypospadiasis és a férfi reprodukció egészségére gyakorolt hatás.** Lancaster P. A. L. (School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Ausztrália): *Birth Defects Res.*, 2003, 67, 147.

Az utóbbi évtizedekben fokozódó érdeklődés övezi a környezeti kémiai anyagok hatását a férfi reprodukció egészségére. A magzati életben, vagy röviddel a születés után ható, az endokrin működéseket zavaró környezeti tényezők késői következményei lehetnek: az ondósejtszám, az ondóminőség eltérése, a hererák előfordulása, a születéskori nemi arány, hypospadiasis, le nem szállt herék, amelyeket az ösztrogén vagy antiandrogén hatások idézhetnek elő. A hypospadiasis előfordulása növekedett némely országos és regionális fejlődési rendelkezéseket ellenőrző programok szerint. Sok országban kiváló minőségű epidemiológiai adatok bizonyítják, a hererák, a hypospadiasis, születéskori nemi arány változásait a mérhető környezeti hatásra.

*Jakovovits Antal dr.*

## Diabetológia

**Diabeteses kézbetegség.** Paisey, R. B. és mtsai (Hundia V. = 5 The First, Gosforth, Newcastle upon Tyne, NE3 4PH, Anglia): *Pract. Diab. Int.*, 2003, 20, 56-57.

Ismeretes, hogy diabeteses betegen a lábon észlelt perifériás érmegbetegedés és neuropathia együttes jelenléte fokozza az infekcióhajlamot, és ennek rendkívül komoly következményei lehetnek (gennyes, nehezen gyógyuló gangraena, olykor amputáció is). Itt is felvetődik, hogy a betegek gondozása sokszor hagy kívánni valót maga után a beteg részéről is, de a gondozását végző egészségügyi személyzet részéről is.

A szerzők egy olyan 54 éves férfi betegük esetét közlik, akinek 41 éve ismert 1-es típusú diabeteze és 1 éve típusos rheumatoid arthritis. Előzetesen már átesett térd alatti lábampu-táció, miután ischaemiás szövődményekhez leküzdhetetlen infekció társult. Közel másfél évtizede ismert mindkét kézre lokalizálódó mononeuritis is, amelyik kesztyűszerű szenzoros károsodás képében jelentkezett. Sok év óta napi 20 cigaretta fogyasztása is szerepel az előzményben.

A bal kéz arthritisét akupunktúrával kezelték, s nyilván ennek eredményeként alakult ki néhány nappal később ugyanezen a kézen súlyos cellulitis. A hemokultúrából B típusú *Streptococcus haemolyticus* tenyésztett ki, ennek megfelelően intravénásan benzilpenicillint, flucloxacilint és metronidazolot kapott. A bal kéz carpal tunnel dekompressziója incisióval és drenázzsal történt, az innen nyert gennyből ugyancsak B típusú *Streptococcus haemolyticus* tenyésztett ki. A beavatkozás ellenére a folyamat progrediált, és a kézközép amputációja merült fel. Ezt megelőzően a hyperbaricus oxigén kezelés lehetőségét vetették fel, a beteg azonban ettől félt. Szerencsére további incisiókkal és drenázs segítségével sikerült az amputációt elkerülni, és 2 hónap alatt a folyamat meggyógyult, de összesen több mint 6 hónapot vett igénybe.

Tanulság: mononeuritis vagy égett kezű betegen meggondolandó az akupunktúra kezelése, mert – mint jelen esetben – csaknem életet veszélyeztető szövődményekkel járhat.

*Iványi János dr.*

**Diabetesszűrés terhességben.** Bancher-Todesca D. és mtsai (Abt. für Geburtsh. – Univ. Frauenklinik Wien –, Währingergürtel 18-20, 1090 Wien, Ausztria): *Geburtsh. Frauenheilk.*, 2003, 63, 223-229.

Elsősorban a gestációs diabetes megállapítására szóló irányelvekről írnak a bécsi szerzők, és nagyrészt már ismert dolgokat. A kérdésnek az ad jelentőséget, hogy a német nyelvterületen 2001-től igyekeztek egységes elveket lefektetni a gestációs diabetes

szűrésére. A jelentőségét leginkább az támasztja alá, hogy a gestációs diabetezt szűrés nélkül kevesebb, mint 10%-ban állapítják meg Európában. A fel nem ismert és főleg nem kezelt diabetes kockázata a magzatra és az anyára nézve is igen jelentős. Ezért ajánlják a szerzők, hogy valamennyi gravidánál ajánlatos elvégezni a terhesség 24–28. hetében 75 g glukózzal a szájon át történő terhelést. Áll ez a szabály még inkább azokra az asszonyokra, akiknek előzményében akár családi vonatkozásban diabetes előfordulás, elhízás, nagysúlyú magzatok születése, idő előtti szülések vagy vetélések szerepelnek.

A szűrés heveny és tartósabb következményeit tekintve az anyára nézve is rendkívül fontos, gestációs diabetesben 3,8-szer gyakoribb a húgyúti infekció és 8,2-szer magasabb a kockázat hypertonia és praeklampsia kialakulására, úgyszintén a nagyobb magzatok születése után 200-szor gyakoribb a postpartalis vérzések gyakorisága is szénhidrát-anyagcsere szempontjából nem érintett asszonyokkal összehasonlítva. Ismeretes az is, hogy a gestációs diabetesben szenvedő gravidák további sorsa is eltér a normális terhességű asszonyokétól, ezek az asszonyok különösen hajlamosak elhízásra, majd évekkel később 2-es típusú diabetes igen jelentős arányban alakul ki náluk.

A születendő gyermek sorsát tekintve sem közömbös a terhesség során az anya fel nem ismert gestációs diabeteze. A foetalis hyperinsulinismus több neonatális szövődményhez vezet (macrosomia, koraszülés, postnatalis adaptációs zavarok, hypoglykaemia, hypocalcaemia, polyglobulia, hyperbilirubinaemia és az újszülött légzési problémái; a koraszülés 14-szer gyakrabban fordul elő foetalis hyperinsulinismus esetén. Gestációs diabetesesek nagy súlyú gyermekeinek születéskori aránya 18,25%, ez lényegesen magasabb, mint a kezdetől fogva jól vezetett 1-es típusú diabeteses gravidáké. A macrosom gyermekek ugyancsak jóval nagyobb arányban születnek császármetszéssel, a megszületés során magzati károsodások így is előfordulhatnak. A gestációs diabeteses anyák gyermekeinek későbbi fejlődése során neuropszichológiai zavarok és túlsúlyosság

és ezzel kapcsolatos metabolikus tünetcsoport lényegesen gyakrabban fordul elő, mint szénhidrát-anyagcserre szempontjából egészséges anyák gyermekeiben.

A tanulmányban a szerzők részletesen foglalkoznak a cukorterhelési testvizsgálat elvégzésével, azok körülményeivel és értékelésével is. Némi különbség van a kapilláris, illetve a vénás vérből meghatározott vércukorértékek megítélése tekintetében. Előbbiből határértéknek tartják gestatiós diabetesre az éhomi 5 mmol/l-nél nagyobb, a terhelés után 1 órával 10 mmol/l-nél nagyobb és 2 óra múlva 8,6 mmol/l-nél magasabb értékeket. A vénás vérből történt meghatározás értékeiben csak az éhomi, 5,3 mmol/l-nél magasabb érték tekinthető irányadónak, a terhelés 1 és 2 órás értékei azonosak a kapilláris vérből nyert vércukorértékekkel.

Az említett anyai és magzati szövődmények figyelembevételével a német szülész és nőgyógyász társaság minden terhesen szükségesnek látja a terhesség 24–28. hetében 75 g szájon át bevitt cukorral a terhelés elvégzését.

Iványi János dr.

**Az Egyesült Királyság-beli diabetológus orvosok ACE-inhibitorokat felíró szokásainak elemzéses tanulmánya.** Bickerton, A., Higgins, B., Cummings, M. H. (Dept. of Diab. And Endocrinol., Queen Alexandra Hospital, Cosham, Portsmouth PO6 3LY, Anglia): Pract. Diab. Int., 2003, 20, 21–24.

Egyre inkább köztudottá válik, hogy a diabeteses szövődmények megelőzésére és kezelésére az ACE-inhibitorok igen előnyösek. Annak bizonyítására, hogy ez a jó terápiás vélemény mennyire általános, a jelen közlemény szerzői kérdőívek segítségével megkeresték Anglia, Wales és Észak-Írország nyilvántartott diabetológus orvosait, és arról érdeklődtek, hogy az 1-es és 2-es típusú diabeteseseknek milyen arányban írják fel az ACE-inhibitorokat. A kiküldött 389 kérdőívből 4 hónap múlva 224-et kaptak vissza, ezek adatait dolgozták fel több szempont alapján.

A kérdőívre adott válaszokból számos érdekes dolog derült ki. Így például az, hogy az egyidejűleg hipertóniás diabetesesek közül az ACE-inhibitorokat (gyakoriság sorrendjében lisinopril, ramipril, perindopril, enalapril, captopril, trandolapril, fosinopril, quinapril) szignifikánsan többször adták 1-es típusú betegeknek, mint a 2-es típusúaknak (92,3% vs. 72%).

Ugyanilyen szignifikáns különbség volt a microalbuminuriás betegek ACE-inhibitor-terápiáját tekintve is (1-es típusúaknak 95,5%-ban, 2-es típusúaknak 52,9%-ban adták). Ezekben az említett esetekben a betegek többsége kapott valamilyen ACE-inhibitor-készítményt, míg egyidejű neuropathia eseteiben csak 5, illetve 2,7%-ban, retinopathia meglétekor 67, 1-es típusú és 42, 2-es típusú beteg kapott ACE-inhibitorot (ez utóbbi különbség is szignifikáns).

Érdekes volt az orvosok hozzáállása a myocardiális infarctuson átesett betegek ACE-inhibitor-kezelését tekintve. Ugyanis az orvosok többsége mindkét típusú diabetesben csak akkor adott ACE-inhibitorot, ha a betegek infarctusához egyidejűleg szív-elégtelenség is társult. Az anterior típusú infarctust súlyosabbnak tekintették, mint az inferior típusút, s ha egyikben sem volt jelentősebb szövődmény, akkor az elülső faliak 60%-ban, a hátsó falis típusúak csak 30%-ban kaptak ACE-inhibitor-készítményeket.

A kérdőíven olyan kérdés is szerepelt, a diabetológus orvosok gondoltak-e arra, hogy betegeknek esetleg arteria renalis stenosisa van. Ilyen irányban vizsgálatokat az ACE-inhibitor-kezelés előtt csak rendkívül kis számban végeztek, ha a kreatininszint emelkedő tendenciát mutatott, az ACE-inhibitor-terápiában jóval nagyobb számú beteg részesült. A veseműködési próbákat az ACE-inhibitor-terápia indítása előtt a részt vevő orvosok többsége elvégeztette, a későbbiekben az ellenőrzés gyakorisága a felére csökkent. A terápia megvonása arányban állott azzal, hogy az ellenőrzötték kreatininszintje milyen mérvű emelkedést mutatott, 150 mol/l-es érték esetében a részt vevő orvosok 25%-a hagyta abba az ACE-inhibitor szedését mindkét típusú diabeteses betegekkel. A szer abbahagyását a gyakoriság sorrendjében kínzó köhögés, hypotonia, hyperkalaemia, hypoglykaemia (csak minimális százalékban), erectilis diszfunkció miatt rendelték el.

A kérdőívek feldolgozása számos figyelemre méltó eredményt hozott, s ezekből kitűnt, hogy még a diabetológus szakorvosok sincsenek mindig tisztában diabeteses betegek ACE-inhibitor-kezelésének pontos indikációival.

Iványi János dr.

**1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő terhes nők állandó glukózmunkázásának értékelése.** A Yogevev, Y. és mtsai (Rabin Med. Center, Beilinson Campus, Dept. of

Obstet. And Gynecol., Petah Tiqva 49100, Izrael): Obstet. Gynecol., 2003, 101, 633–638.

A diabeteses gravidák cukorháztartásának pontos ellenőrzése rendkívül fontos feladat, és az ún. hagyományos ellenőrzési mód nem ad teljesen pontos képet a diabeteses gravidák 24 órás cukorháztartásának minden mozzanatáról. Ezért az izraeli szerzők a *Matortoro J. és mtsai* által kidolgozott állandó glukózszenzoros értékelést vették alapul (Diabetes, 1998, 47, A61) és használták fel (MiniMed, Sylmar, CA) 34 diabeteses gravida vércukorszintjének pontosabb ellenőrzésére (a terhesség 16–32 hetes volt). Valamennyi diabetika változatlanul kapta inzulinját, és pontosan betartotta a diétás utasításokat. A vizsgálat kezdete előtt (72 órán keresztül tartott és naponként összesen 288 mérést tartalmazott) HbA<sub>1c</sub>, fruktózamin és plazmaglukóz alapelőrzés történt. A betegek pontos feljegyzést készítettek táplálékbevitelükről, az inzulininjekciók adásáról, testmozgási időszakaikról és a monitorozás alatt fellépett hypoglykaemiás eseményekről. Az állandó monitorozás időszakában minden beteg önellenőrzést is végzett általában 6–8 alkalommal naponta glukométerrel. A kétféle módszerrel nyert vizsgálati adatokat hasonlították össze. Egyetlen gravida sem panaszkodott az állandó glukózmunkázás kapcsán bármilyen kellemetlenségről, sőt egyesek úgy vélték, majd a későbbiekben is hasonló módon ellenőrzik vércukorszintjüket.

Átlagosan 780 ± 54 glukózmérés történt a monitorszisztémával mindegyik résztvevőnél. Hyperglykaemiát az ún. hagyományos önellenőrzési módszerrel lényegesen kevesebbszer tudtak felderíteni. Éjszakai hypoglykaemiás eseményeket 26 beteg észlelt 58 alkalommal, tünetek 17 betegben 28 esetben fordultak elő. Statisztikailag jellemezhető összefüggés a HbA<sub>1c</sub>- és a fruktózaminszint, valamint a hypoglykaemiás események fellépte között nem volt. Az állandó monitorozás adataira támaszkodva a betegek 70%-ában kellett módosítani az inzulin adagolását, mégpedig éjszaka csökkenteni kellett a hosszú vagy a közti hatású inzulin adagját, mégpedig 25%-kal.

A szerzők úgy látják, hogy az állandó vércukor-ellenőrzés biztosítása a diabeteses gravidák jobb anyagcseréjéhez vezetése mellett alkalmas arra is, hogy a különböző szövődmények felléptét megelőzze, és ennek a módszernek általános elterjesztését másutt is elvégzendő és nagyobb számú diabeteses gravidán tett megfigyelés alapján javasolják.

Iványi János dr.

**Közlemények a 2-es típusú diabetesben korán és még korábban alkalmazott inzulin adásával kapcsolatban.** Home, P. D. és mtsai (Dept. of Diab., The Medical School Univ. of Newcastle upon Tyne, Framlington Place, Newcastle upon Tyne, NE2 EHH, Anglia): *Pract. Diab. Int.* 2003, 20, 63-71.

A közel normoglykaemiára való törekvés a kezelést tekintve egyre inkább tért hódít a 2-es típusú diabetesben is. Ennek elérését inzulinnal viszont még nem lehet teljesen egyértelműen kimondani a betegek körében. A több éven keresztül diétával és/vagy tablettával kezelt és zömmel idősebb 2-es típusú cukorbeteg inzulinnal való átállítása többször jelent pszichés problémát.

Home professzor irodalmi összefoglalójában részletesen tárgyalja a címben megadott lehetőségeket, érveket és ellenérveket a 2-es típusú betegek inzulinnal való átállítását tekintve. Teszi mindezt 75 idevonatkozó irodalmi adat felhasználásával.

Egyértelműnek látszik, hogy a 2-es típusú betegek nem kell megvárni azt az időpontot, amikor a korábbi kezelésre már rezisztenssé vált beteg hyperglykaemiája egyre jobban elősegíti a micro- és macroangiopathiás érszövődmények kialakulását, hanem időben kell rávenni a beteget az inzulin adására. Ennek átmeneti fokozatai között az első lépcső lehet az, amikor a megszokott tablettás kezelés mellé ún. bedtime inzulint adnak, majd a továbbiakban rátérnek a kombinált inzulinokkal való kezelésre, melyekben egyre inkább nagyobb szerepet kap a postprandialis hyperglykaemiát elhárító inzulinalógok adása.

Annak ellenére, hogy az inzulin biztonságos vércukorprofilt lehet elérni, az előnyök mellett hátrányok is vannak, mégpedig a hypoglykaemia kockázata, továbbá az inzulinra bekövetkező súlygyarapodás és az inzulinhoz társuló atherogenicitás lehetősége (e kockázatra eddig csekély bizonyítékok állnak rendelkezésre). Mindezek mellett a tűszúrástól való félelem, a diétás megszorítások és még több visszatartó tényezővel kell szembenézni a 2-es típusú diabeteses betegeknek, amikor felmerül, hogy a későbbiekben bizonyíthatóan jobb életminőségük elérése érdekében inzulinnal kell rátérniük.

Home professzor sorra veszi mind ezen érveket, és összefoglalójában kifejti, hogy a hypoglykaemia veszélye akkor is fennáll, ha sulfonilurea készítményeket használnak, különösen az idősebb és érrendszerük szem-

pontjából már károsodottabb egyének. Az egyre gyakrabban idézett *Kumamoto-tanulmány* ezzel bizonyította, hogy a 2-es típusú és mindjárt inzulinnal állított betegek a súlyos hypoglykaemia incidenciája 0 volt (*Shichiri M. és mtsai*: *Diabetes Care*, 2000, 23, – Suppl. 2. –, B21-29). A nem kívánt súlygyarapodás és inzulinizálás kapcsolatát tekintve az UKPDS vizsgálat mutatott arra, hogy 15 évi intenzív inzulinizálás után kétszázalékosan kb. 7 kg-os súlygyarapodásra lehet számolni (*Lancet*, 1998, 352, 837-853), de a már említett *Kumamoto-tanulmány* nyolcéves inzulinizálás után is csak kisfokú és nem szignifikáns súlygyarapodást bizonyított. A súlynövekedést redukálni lehet akkor, ha az inzulint metforminnal kombinálják, másrészt az is ismert, hogy nagyobb súlygyarapodás csak az inzulinizálás kezdetekor következik be, később ez lelassul.

Fontos követelmény még az is, hogy az inzulinkezelés bevezetések teljes összhang legyen a beteg és az őt gondozó és ellátó egészségügyi személyzet valamennyi tagja között. Az inzulinra való átállítást időpontját tekintve az európai ajánlás szerint akkor kell a 2-es típusú diabeteseseket inzulinnal kezelni, amikor a HbA<sub>1c</sub>-szintjük tartósan 7,5% fölé emelkedik megfelelő étrendi kontrollal és az addigi, vagy váltott és kombinált antihyperglykaemikus szerek ellenére. A továbbiakban már általában „simán” megy az inzulinizálás, mert a betegek saját életminőségük javulásával maguk is rájönnek arra, hogy jobb anyagcsere-körülményeik mellett jobb életminőséget is biztosít az inzulinkezelés.

Iványi János dr.

**Subcutan inzulin adása tű nélkül: a J-típusú rendszerrel szerzett tapasztalatok.** Stephens, J. W. és mtsai (Dept. of Diab., Endocrinol. and Metab., Univ. Coll. Hospitals NHS Trust, The Middlesex Hospital, Cleveland Str., London W1T 3AA, Anglia): *Pract. Diab. Int.*, 2003, 20, 47-50.

Az inzulinra szoruló diabeteses betegek egyik nem elhanyagolható aggálya a tűtől való szorongás (*Zambanini A., Fehér M. D.*: Needle phobia in type 1 diabetes mellitus – *Diab. Med.*, 1997, 14, 321-323.). A kutatók több megoldással kísérleteztek (inzulin bevitel inhalálással, beültethető inzulinpumpák, transzcutális felszívódás biztosítása), ezen próbálkozások azonban eddig még nem állták ki az

idő próbáját. Az USA-ban a subcutan adott inzulin alternatív módjaként néhány évvel ezelőtt próbálták ki a J-Tip-nek nevezett eszközzel való inzulinbejuttatást, amelynek segítségével nagy nyomással viszik be a subcutan térbe a megfelelő mennyiségű inzulint mintegy 5-8 mm-es mélységbe és kb. 1 cm<sup>2</sup>-nyi területre. A szerkezetet az anaesthesiában is kipróbálták gyermek és felnőtt vonalon is eredményesen. Európában 1998 óta használják ezt a módszert, a közlemények zömmel az utolsó évekből származnak (nem inzulin bejuttatásról).

A londoni szerzők klinikájuk diabeteses betegei közül választottak ki 10 olyan beteget, akiknek 1-es típusú diabetesük volt, átlagos életkoruk 37,5 év. Diabetesük jól beállított volt, napi többször adott Actrapiddal és este Insulatarddal. A terápiás vizsgálatot úgy hajtották végre, hogy a betegek először 2 napon át a megszokott inzulinjukat kapták subcutan módon, majd 2 nap múlva a J-Tip szerkezettel kapták meg hasonló adagban Actrapid inzulinjukat lehetőleg ugyanarra a tájékra, ahová inzulinjukat túvel szokták beadni.

Összehasonlításként 210 percen keresztül (előbb negyed-, majd félóránként) vizsgálták a résztvevők plazmainzulin-, valamint -glukózkonzentrációját. Mindegyik beteg kérdőívet is kapott, ezek adataiból arról tájékoztatták a vizsgálatot, látnak-e és tapasztalnak-e a betegek valamilyen különbséget a kétféle inzulinizálás között.

Sem az inzulin-, sem a glukózkonzentrációt tekintve nem találtak szignifikáns különbséget a megfigyelési idő során, tehát a J-Tip szerkezettel bejuttatott inzulin ugyanolyan hatást fejtett ki, mint a subcutan adott. Egyetlen beteg sem jelzett a bevétel helyén fájdalmat vagy horzsolódást, legfeljebb diszkrét égési szagot jeleztek.

A kérdőíveken a 10 betegből 6 előnyösen nyilatkozott az újszerű inzulinbejuttatásról, de valamennyi beteg elismerte a módszer számos előnyét a túvel való bejuttatással szemben (a használat könnyű, nincsenek türe visszavezethető sérülések, nem sérülnek véletlenül sem a nagyobb erek, néhány másodperccel gyorsabban lehet a készülékkel bejuttatni így az inzulint).

Az eredmények alapján a szerzők nagyobb beteganyagot (különösen azokon, akik napjában csak 1-2-szeri inzulinbevitellel szorulnak) javasolják a módszer kipróbálását tartós hatású inzulinnal is.

Iványi János dr.

**Magzati bélelzáródás és perforáció méhen belüli kórisméje.** Méndez, R. és mtsai (Department of Pediatric Surgery, 15006, As Xubias 84, A Coruna, Spanyolország): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2003, 110, 335-336.

A 33 éves terhest a 21. héten vizsgálták. A magzat hasában 3 cm átmérőjű cystás, echonélküli képletet találtak. A 25. hetes terhességben tágult bélkacsokat láttak, az előző vizsgálat alkalmával látott képlet folyadékartalma csökkent. 32 hetes terhességben a képlet nem ábrázolódott, viszont a bélkacsok tágulata fokozódott. 35 hetes terhességben a bélkacsok tágulata csökkent, mérsékelt mennyiségű ascitist láttak peristaltica nélkül, és echogén anyagot a bélben kívül. Mindez bélperforációra utalt. Császármetszéssel hozták világra a 2800 g-os fiút, és megnyitották a hasát. Az elzáródástól proximalisan a csípőbél perforált. Meconiumperitonitis fejlődött ki. A bélfal enyhén lobos volt, ischaemiás változás nélkül, amiből újkeletű bélperforációra következtettek. Az ileum 5 cm-es szakaszát eltávolították, end to end anastomosist végeztek. A beteg a közlemény írásakor 15 hónapos, egészséges.

*Jakovovits Antal dr.*

**Magzatsebészet.** Farmer, D. (Fetal Treatment Center, Department of Surgery, HSW 1601, 355 Parnassus Avenue, San Francisco, CA 94123, USA): Br. Med. J., 2003, 326, 461-462.

A magzat legtöbb rendellenességét a legjobb a világrajövetel után kezelni. Az Egyesült Államokban a magzatsebészeti beavatkozásokat két évtized óta elsősorban két centrumban végzik. Újabban nemzetközi törekvés van e célból közel egy tucat centrumban világszerte.

A magzatsebészet alapvető konfliktusa egyensúlyozni az anyai és magzati kockázat és csak a magzat számára potenciális haszon között. A magzat életét kell megmenteni, biztosítva az anyai rizikó minimálisra csökkentését és a magzat szempontjából kimenetelt.

A veleszületett rekeszsérvből lévő hasi szervek nyomják, és ezáltal gátolják a tüdő normális fejlődését. Egyik megoldás a méh megnyitása és a magzat részleges kiemelése után a rekeszsérv megszüntetése. A másik

fetoszkópia és bronchoszkópia segítségével a légsőbe ballont helyezve ideiglenesen elzárni azt. A hypoplasiás tüdő ezáltal tágul. A beteg magzatok túlélése 75%-os, szemben a világrajövetel után kezelték 40-50%-ával. A méhen belüli beavatkozás csak olyan fajsúlyos esetekben javallt, amikor a máj is a mellkasban van, a terhesség kora 24 hétnél kevesebb és a tüdő-fej hányados kevesebb, mint 1,4. A kevésbé súlyos eseteket megszületés után kell kezelni.

Az obstructív uropathiák között a leggyakoribb az urethra posterior bilentyű, ami oligohydramnionhoz, tüdőhypoplasiához és halálhoz vezet. A magzat életét a vizeletvezető rendszer drenálása mentheti meg, visszaállítva a normális magzatvízmennyiséget. A beteg magzatokat és a beavatkozás időpontját gondosan kell megválasztani, elkerülve az olyan magzatok megmentését, akik tüdeje ugyan funkcionál, de már fenyeget a veseelégtelenség.

Veleszületett cystás adenomatoid tüdőmalformatio vagy spontán felszívódik, vagy a legjobb megoldás a gondos követés a világrajövetel utáni műtétig. A nagy tüdőelváltozás következtében magzati hydrops, gyors rosszabbodás és méhen belüli elhalás következhet be. A szerző intézetében 16 magzatot operáltak és 10 túlél.

Iker-iker transfúzió esetén kezelés nélkül mindkét magzat meghal. Fetoszkópiás lézerkezelés segítségével a kóros erek elzárhatóak, a másik eljárás a magzatvíz mennyiségének csökkentése punkcióval.

A meningomyelocele méhen belüli műtété el nem fogadható eredményt hozott a paralysis tekintetében, összehasonlítva az optimális postnatalis gondozással. Sok asszony a terhesség megszakítást választja.

*Jakovovits Antal dr.*

**Magzatsebészet: vizsgálat, megpróbáltatás és versengés.** Harrison, M. R. (Fetal Treatment Center, 513 Parnassus Ave, HSW-1601, San Francisco, CA 94143-0570, USA): J. Pediatr. Surg., 2003, 38, 275-282.

A 20. század utolsó évtizedeiben a magzat pácienssé vált. Bár a legtöbb praenatalisan kórismézett fejlődési rendellenességet legjobb anyai szállítással a terminusközelben tervezetten világra hozni, vannak olyan anatómiai eltérések, amelyek a világrajövetel előtti kezelést tesznek szükségessé az előre látható károsodások miatt. Az 1980-as évek elejétől haladás következett be az anaesthesia, tocolysis, se-

bészeti technika, minimálisan invazív technika terén, amelyek segítettek a magzati beavatkozások kifejlesztésében és finomításában.

A szülész a terhességet kezeli, de csak ritkán eléggé otthonos az újszülött kóros folyamatainak kezelésében a világrajövetel után és tud dönteni a praenatalis kezeléstről. Ugyanazt lehet mondani a neonatológusról vagy a gyermeksebész specialistról, aki a világrajövetel utáni kóros folyamatokról, a kórélettani viszonyokról tájékozott, de a terhességről vagy a beavatkozással kapcsolatos szülészeti problémákról nem. Gyakran szükséges még egyéb specialista: a praenatalis diagnosztikában tapasztalt szülészeti szonológus, gyermekgyógyász kardiológus, aki tapasztalt az arrhythmikiák kezelésében, tapasztalt idegsebész a myelomeningocelae kezelésében és a pszichoszociális tanácsadásban tapasztalt szakember.

A beavatkozások nagyon különböző területekről jövő szakembereket igényelnek. Például a vesicoamniális shunthöz olyan szülész kell, aki jártas az ultrahanggal vezetett percutan mintavételben és manipulációban, vagy olyan gyermeksebész, akinek tapasztalata van az elzárt vizeletraktus katéteres drénezésében. Ki végzi a nyitott magzatsebészeti beavatkozást: a szülész, aki járatos a méhsebészetben, vagy a gyermeksebész, akinek tapasztalata van a nagyon kis gyermekek összetett anomáliájának helyrehozatalában? Ez egy olyan terület, ahol a csoportmunka nagyon gyümölcsöző lehet. A probléma megoldása nem egyszerű. Az utolsó évtizedben a centrumokban szülész, szonológus, sebész és sok más specialista működik együtt, hogy javítsák a magzatok kezelését. A legegyszerűbb megoldás: a szülész nyissa meg a méhet, a gyermeksebész végezze a tüdőreseciót, a gyermekgyógyász idegsebész operálja meg a myelomeningocelét és a szülész zárja be a méh sebéit. Feltételezhető, hogy a tradicionális jártasság elegendő a terhes méh zárására (Eddig csak az üres méhet zárta), és a gyermeksebész képes a magzatot operálni úgy, ahogy az újszülötten megtanulta. A siker akkor lenne a legnagyobb, ha egy orvos viselné a felelősséget a beavatkozás kezdetétől annak végéig. A magzatsebészet nem fejlődik és nem lesz sikeres, amíg néhány sebész nem lesz hajlandó ennek az új eljárásnak minden aspektusát gyakorolni és tökéletesíteni: a magzatot hysterotomiával vagy fetoszkópiával elérhetővé tenni, a magzati defektusok széles körét korrigálni, zárni a méhet, vezetni a posztoperatív sebészeti és tocolyticus kezelést.

1982-ben alapították a Nemzetközi Magzati Orvostani és Sebészeti Társaságot, egy fórumot a sebészek, perinatológusok, neonatológusok, élettanászok és sok más specialista számára, akik érdekeltek e munkában. Az évenkénti összejövetel kötetlen, serkentő és mindenki számára nyitott.

Az elkövetkező években csak a myelomeningocele és az iker-iker transzfúziós szindróma kezelése jelentősen ígértes, és mindkettő néhány nemzeti randomizált klinikai kísérlethez kötődik. Az iker-iker transzfúzió megoldása a legnagyobb volumenű beavatkozás, és magas fokú szaktudást igényel. Az új technológiák rendszerint egyetlen centrumra korlátozódnak. Az eredményeket kazuisztikákban közlik. Ez volt a magzati terápia az 1980-as években. Jelenleg a magzati terápiában két dilemmás beavatkozás van: a nyitott myelomeningocele műtét és a placentaerek lézeres ablatiója iker-iker transzfúzióban.

A magzati terápia egy vállalkozás, amelynek van társasága (Fetal Medicine and Surgery Society), saját folyóirata (Fetal Diagnosis and Therapy) és egy sikeres kézikönyve (The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy). Ezt s könyvet a szerző munkatársaival szerkesztette, és 2000-ben jelent meg a 3. kiadása.

*Jakovovits Antal dr.*

**A microphallus hypospadiasis kezelése tesztoszteronnal: helyi vagy parenteralis?** Chalapathi, G. és mtsai (Rao K. L. N.: Department of Pediatric Surgery, P. G. I., Chandigarh 160 012, India): *J. Pediatr. Surg.*, 2003, 38, 221-223.

A hímvessző ötéves korig növekszik, azután a pubertásig alig változik a hossza. Hypospadiasis esetén a kis penis a magzati tesztoszteronelégtelenség vagy a scrotalis fedő-takaró funkció hiányának eredménye. A hypospadiasis műtétet megkönnyíti a hímvessző nagysága. A szerzők ezért a hypospadiasisos és kis penis esetén műtétre váró betegeiket tesztoszteronkezelésben részesítették. A gyermekek életkora 1 és 10 év között volt. Az A csoportba tartozó 13 gyermeknek a tesztoszteron enantatot olajos oldatban külsőleg adtak a penisre 3 héten át naponta kétszer. A B csoport 13 betegének 2 mg/kg tesztoszteron enantatot intramuscularisan adtak hetente egyszer 3 hete át. A hímvesszők hosszát a szeméremívtől a glans csúcsáig, az átmérőjét pedig az alapjánál mérték.

A 3 hetes tesztoszteronkezelés után az átlagos hímvesszőméret szignifikánsan nőtt. Az A csoportban a penis dorsalis hossza a kezelés kezdetekor átlagosan 2 cm (1-2,5) volt, ami 3 hét múlva 3,18 cm-re növekedett. A B csoportban a dorsalis átlagos hossz 1,85 cm-ről 3 hét után 3,11 cm-re nőtt. Az átlagos növekedési ráta az A csoportban 60%-os és a B csoportban 75%-os. Az A csoportban a hímvessző átmérője az alapjánál 13,69 mm-ről 20,0 mm-re, a B csoportban 13,38 mm-ről 19,15 mm-re nőtt. A kezelés befejezése után 3 hónappal az átlagos dorsalis hossz az A csoportban 2,9 és a B csoportban 2,75 cm volt.

A szérumszintje szignifikánsan emelkedett mindkét kezelt csoportban. A kezelés befejezése után 3 hónappal a tesztoszteron szérumszintje visszatért a normális értékre. Mindkét csoportban 2-2 gyermeknél az erectiók száma növekedett. A nemi szervek pigmentációja mindkét csoportban fokozódott. A helyileg alkalmazott tesztoszteron felszívódása bizonytalan. A szerzők ezért a tesztoszteron intramuscularis alkalmazását ajánlják.

*Jakovovits Antal dr.*

**Vascularis gyűrűjel mesoblasticus nephromában: beszámoló két esetről.** Kelner, M. és mtsai (Service de Radiologie, Maternité Regionale Adolphe Pinard, F-54000 Nancy, Franciaország) *Pediatr. Radiol.* 2003, 33, 123-128.

1. A 28 éves, először terhes a 28. héten polyhydramnion miatt keletkezett hasi fájdalommal jelentkezett. Ultrahanggal a fiúmagzat jobb veséjének felső pólusában heterogén daganatot mutattak ki vékony echoszegény szegéllyel, benne vénás és artériás Doppler-jelekkel. A terhesség 30. hetében császármetszést végeztek. Az újszülöttnél hipertenziót, hypercalcaemiát és hyponatraemiát mutattak ki. A beteg vesét, amelyben a sárga daganat volt, eltávolították. Szövettanilag sok orsó alakú sejt között kevés tubulust és glomerulust találtak. Sok sejtben mitózisos aktivitás volt.

2. 24 éves, először terhest a 32. héten vizsgálták ultrahanggal polyhydramnion miatt. A lánymagzat jobb veséjében heterogén daganatot figyeltek meg. Vékony echoszegény szegély vette körül, benne artériás és vénás hullámformák voltak. A daganat növekedett, ezért a 34. héten császármetszéssel világra hozták a magzatot. Az újszülöttnél hipertenziója, hypercalcaemiája és hyponatraemiája

ja volt. Nephrectomiát végeztek. Szövettanilag sok orsó alakú sejt között kevés tubulust és glomerulust láttak. A daganatsejteknél sok mitózis volt. A daganatot erek vették körül, bizonyítva a Doppler-leletet.

Mindkét esetben mesoblastic nephromáról volt szó, simaizom vagy kötőszöveti eredetű sejtekkel. A polyhydramnion valószínűleg a hypercalcaemia okozta polyuria következménye. Ha a beteg cardiovascularis állapota stabil és hypercalcaemiája van, röviddel a megszületés után meg kell operálni. A mesoblasticus nephromának van sarcomás alakja is.

*Jakovovits Antal dr.*

## Iatrogén ártalmak

**Clopidrogel által okozott angiooedema.** Fischer, T. C. és mtsai (Department of Dermatology, Clinical Research Unit of Allergy Charité Faculty of Medicine, Humboldt-University, Berlin, Németország): *Am. J. Med.*, 2003, 114, 77-78.

A thrombocyták aggregációját gátló gyógyszerek családjának új tagja a thienopyridinszármazék clopidrogel (C) biztonságosnak ismert szert 1977 óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban.

A szerzők 71 éves beteg kórtörténetét ismertetik, akin ischaemiás szívbetegség miatt coronarographiát végeztek. Gyógyszeresen aspirin-, C-, verapamil- és statinkezelésben részesült. A terápia során angiooedema és urticaria lépett fel, valamennyi gyógyszerét elhagyták. Hat hónappal később a fenti szereket kettős vak, placebokontrollált eljárással tesztelték. Az adalék-, konzerváló anyagokra, ill. placeboóra nem észleltek reakciót. A C adagolásának 2. napján iv. szteroid és antihisztamin adását igénylő angiooedema lépett fel, kóros laboratóriumi eltérések nélkül.

A C mellékhatásai közül leggyakrabban a gastrointestinalis diszkomfort, megfigyeltek továbbá thromboticus-thrombocytopeniás purpurát, membranous nephropathiát, aplasticus anaemiát, reverzibilis ageusiát is. Ezek az adverz reakciók ritkák. Soruk a C súlyos cutan mellékhatásaival bővült.

*Holländer Erzsébet dr.*

**Myeloma multiplex miatt adott thalidomidterápiához társuló reverzibilis dementia.** Morgan, A. E., Smith, W. K., Levenson, J. L. (Virginia Commonwealth Univ. Med. Cen-

ter, Richmond, VA 23298, USA): N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1821-1822.

A thalidomidot újabban előszeretettel alkalmazzák apoptoticus és antiangiogenicus tulajdonságai miatt myeloma multiplex kezelésére is. Eddig perifériás neuropathiás mellékhatást írtak le a terápia során (Weber, D. és mtsai: J. Clin. Oncol., 2003, 21, 16-19).

A szerzők 66 éves férfi betegnek myeloma multiplex betegsége 2001 augusztusában kezdődött. Közel 1 év múlva kezdtek nála kombinált thalidomid (naponta 1 × 200 mg szájon át), valamint ugyancsak naponta 40 mg dexamethason kezelést meghatározott időpontokban 20 hónapon át. 1 évvel a diagnózistól számítva a beteg – ügyvéd foglalkozású – feledékeny lett és mániás tüneteket produkált. Ilyen kórelőzménye sohasem volt, a dexamethasonkezelést abbahagyták, és naponta 22 mg risperidonot kapott, ami után a mániás tünetek gyorsan megszűntek. Nem sokkal később azonban feltűnő emlékezetvesztés következett, ekkor egy másik intézetben a risperidon adagolását is abbahagyták. Ezután került a szerzők intézetébe a mentális státusz tisztázására. Ekkor már a beteg felesége számolt be arról, hogy férje elfelejtette, hogyan kell fogat mosni és hogyan kell használni a tusfürdőt. Fokális neurológiai kicsész nem találtak, de a beteg térben, időben tájékozatlan volt. Nem tudta megnevezni családjá tagjait sem és a frissebb eseményeket. Néhány szót tudott csak mondani pár perc alatt. A Mini-Mental State Examination segítségével kapott pontszám 30-ból 23 volt. Igen részletes vércémiai, EEG-, CT- és MRI-vizsgálatok (az agyról) nem mutattak számottevő eltérést. 2 nappal felvétele után hirtelen nyugalmi tremor fellépését figyelték meg, ez már a folyamatosan szedett thalidomid hatására utalt. Kihagyván ezt a szert is, a demencia 48 órán belül tökéletesen oldódott.

Az eset legfőbb tanulsága az, hogy a myeloma multiplex thalidomidterápiája során gondolni kell arra, hogy a kezelés folyamán fellépő demencia a szer-

adásával lehet kapcsolatos, s kihagyása után a tünetek tökéletesen visszafejldhetnek.

Iványi János dr.

## Képkalkoló eljárások

**Méhen belüli agyteratoma: képalkotós (ultrahang, mágneses rezonancia) vizsgálati esetbeszámoló, neurológiai összefüggések.** Mazuoni, C. és mtsai (Porcu-Boisson G.: Department of Obstetrics and Gynecology, Hopital la Conception, Marseilles, Franciaország): Prenat. Diagn., 2003, 23, 104-107.

A 30 éves, 25 hetes terhést magzati agykamratágulat miatt vizsgálták. Az agy középechója nem volt kivehető, az oldalkamrák hátsó szarva tágult. Mágneses rezonancia vizsgálattal csak a homloklebeny volt felismerhető. Egy nagy daganat a hátsó koponyagödörbe és a suprasellaris régióba terjedt. A középvonalbeli elhelyezkedés és a tömlős komponensek teratomára utaltak. A második vizsgálat a 28. héten történt: heterogén, echogén képlet látszott a középvonalban. A kisagy és a féregnyúlvány nem volt felismerhető. A nagyon rossz prognózis miatt a terhességet megszakították. A koponya megnyitásakor az agy középvonalában 8 × 7 cm méretű, a hátsó koponyagödört kitöltő tömlős, bevérzett daganatot találtak. Szövettanilag éretlen teratoma, hám-, mesenchymális, porc- és csontszelvényekkel.

Az agyi teratomák az összes gyermekkorú központi idegrendszeri daganatok 0,5–1,5%-át teszik ki. Gyakran idéznek elő macrocephaliát és hydrocephalust.

Jakovovits Antal dr.

**Orális kontrasztanyaggal végzett háromdimenziós spirál-CT-cholangiographia.** Stabile Ianora, A. A., és mtsai (Dept. of Radiology, University

Hospital-Policlinico of Bari, Olaszország): Eur. Radiol., 2003, 13, 867-873.

Az invazív és noninvazív módszerek közül az epehólyag és az epeutak ábrázolásában az arany standard a PTC és az ERCP, mert az anatómiai képletek direkt megjelenítése mellett a terápiás megoldásokat is lehetővé teszi. A csak diagnosztikus célú vizsgálatok közül az MR-cholangiographia gyors, kontrasztanyag- és sugárdózismentes vizsgálat. De ennek a vizsgálatnak is vannak kontraindikációi: pacemaker, ferromágneses klipsz, klausztofóbia. Az UH-vizsgálat az epehólyag elváltozásainak kimutatásában magas szenzitivitású és specificitású, de ez intrahepaticus epeutakat csak azok tágulata esetén ábrázolja jól. A choledochus megítélését a gázosság nehezítheti. A szerzők orális kontrasztanyag adását követő, spirál-CT-cholangiographiákkal szerzett tapasztalataikat ismertetik.

27 UH-vizsgálattal igazolt epehólyag-kövességben és 20 postcholecystectomy szindrómában szenvedő beteget vizsgáltak. A vizsgálatot megelőzően 12–14 órával a betegek 6 g hypanoic acid tablettát kaptak. Ezt követően a vizsgálatig a betegek nem étkezhetek. A spirál-CT-vizsgálat után a háromdimenziós rekonstrukciókkal nyert képeket az alábbi szempontok szerint értékelték: Az epehólyag ábrázolódása, az extrahepaticus epeutak ábrázolása vagy azok hiánya, az intrahepaticus epeutak ábrázolása, kövek jelenléte az epehólyagban, epeutakban, az epeutak és a környező szervek kapcsolatai, anatómiai variációk. Hét betegnél epehólyag-telődést nem láttak, ennek oka 3 betegnél kövek, 4-nél pedig az epehólyag meszes falú, atrófiás volt. 21 esetben az intrahepaticus epeutai kövesség jól ábrázolódtott. A 20 korábbi műtéten átesett beteg közül az intrahepaticus epeutak 14-nél megítélhetőek voltak. Öt betegnél a reziduális kövek jól ábrázolódtak. Három betegnél cysticus csont elváltozás igazolódtott. Az eredmények alapján a CT-cholangiographia az MR-vizsgálat alternatíváját jelenti.

Puskás Tamás dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.



## Obál Ferenc: Erdély és az orvostudomány szolgálatában

Státus Könyvkiadó – Csíkszereda, 2003

A magyar orvosi memoáirodalom „gátszakadása” változatlanul tart, ismeretlen kollégáktól ismert professzorokig emlékeznek az elmúlt idők jellempróbáló évtizedeire, különböző színvonalon és azonos szándékkal. Tisztában vagyunk vele, hogy nem mindegyikből lesz orvostörténeti kútforrás, amelyre a jövő historikusai biztosan fognak hivatkozni. Feltétlenül közéjük tartozik Obál Ferenc professzornak az Erdély és az orvostudomány szolgálatában című műve, márcsak tárgykörénél fogva is. Az illusztris szerző arra a tizenhárom esztendőre tekint vissza sine ira et studio, amelyet 1940–1953 között töltött el a Királyhágón túl, szó szerint Erdély és az orvostudomány szolgálatában. A dátumok önmagukért beszélnek. Amikor a második bécsi döntés után Transzilvánia északi része Magyarországhoz visszakerült, Teleki Pál miniszterelnök megbízásából Szily Kálmán államtitkár nagy körültekintéssel megszervezte az oktatást. A tragikus sorsú kormányfő elképzelése az volt, hogy az oktató személyek, esetünkben az orvosok, lehetőleg az Erdélyben maradt, az erdélyi születésű és kötődésű tanárokból kerüljenek ki, akik jobban ismerik e többnemzetiségű tájegység bonyolult történetét, népeinek lélektanát és lehetőleg a román nyelvet is, akik tehát a helybeliek előtt hiteleseknek tűnnek.

A klinikusoknál ez nem látszott lehetetlennek. Elvégre az adott szakmájukat a két évtizedes román impérium alatt viszonylag szabadon gyakorolhatták, kapcsolataikat az anyaországiakkal „politikamentesen” tarthatták, a továbbképzés lehetősége adott volt. Így nézett ki elméletben, de a gyakorlat mást mutatott. A kolozsvári egyetem ugyanis a trianoni döntés után egy-két professzorát leszámítva áttelepült Magyarországra, és az átmenetnek szánt szállásból végleges elhelyezés lett Szegeden. Az új orvoskar szervezésénél főleg a kisszakkák élére kerültek a helybeliekből tanszékvezetők, pl. a fül-orr-gégészetre Gyergyay Árpád, az ortopédiára Koleszár László és a fogászatra Kopár Gerő. A többiek az anyaországból „impor-

táltak”, imponáló névsorral. Így került a belgyógyászat élére Haynal Imre, az ideg- és elmegyógyászatéra Miskolczi Dezső (és Környey István), a dermatovenerológiára és orvostörténelemre Berde Károly, a szülészetre Páll Gábor, a sebészetre Klimkó Dezső, hogy csak a legismertebbeket említsük. A helybeliektől a „bevándorlóig” négy kategóriából választották ki a legkiválóbbakat. Az elméleti intézeteknél nehezebb volt a helyzet. Oda a román éra alatt magyart nem vettek fel, ezért a felső vezetést mindenképp az anyaországból kellett megoldani. Ezért nyert kinevezést az orvosképzési intézet élére a Szent-Györgyi tanítvány Anna Ernő, az anatómiára Mihalik Péter, a szövet- és fejlődés tanra a kitűnő Krompecher István és az élettanra Ludány György. A fiatal fiziológus pályafutását Debrecenben Verzár Frigyes mellett kezdte, majd a fővárosban Belák Sándor kórtani intézetében folytatta. Itt találkozott szerzőnk már medikus korában későbbi főnökével, illetve tanszéki elődjével. Ugyanis minden kinevezett professzor vihetett magával legalább egy munkatársat, akivel már korábban együtt dolgozott, az oktatói-kutatói munka megkönnyítésére. Obál Ferenc a második bécsi döntés évében (1940) kapott orvosdoktori oklevelet, de akkorra már jelentős kutató-eredmények bizonyították rátermettségét.

Még a szemléletes leírás után is nehéz elképzelni, milyen mostoha körülmények között kezdték az alaptárgyak, köztük a fiziológia oktatását. Nehezítette helyzetüket, hogy a tanszékvezető amúgy is szerény létszámát a katonai behívások folyamatosan csökkentették. A született fővárosi fiatalember egyre jobban megismerte a transzilván szellem összetettségét. Megtudta és megértette, hogy az erdélyiek jelentős része a román sovinizmussal szemben az internacionalista baloldali mozgalomban találta menedéket. Az anyaország hivatalosai ezt nem értették, és könnyen süttötték rájuk a vörös bélyegget. Szerzőnk ugyanakkor a szemtanú hitelességével cáfolja baloldali történeteket (pl. Köpeczi Béla) azon állítását, mintha az Erdélybe kerültek legfőbb gondja „a kommunisták üldözése” lett volna. Éppen a tősgyökeres Miskolczi professzor védte Haynal Imrével együtt

leghatásosabban az üldözötteket, akár baloldaliak, zsidók, románok vagy katonaszökevények voltak azok. A románok visszatérésekor Obál adjunktus katonaszerkesztőként Esztergomban tartózkodott. Megszervezte a laboratóriumi munkát és kapcsolatba lépett a svéd vöröskereszttel, ahogy azt a dokumentumok tanúsítják. Majd az első hívó szóra visszament Erdélybe, amit csakis egyszerűségével tudunk megmagyarázni. Elvégre akkor annyi üres állás volt a fővárosban, lakással is rendelkezett, válogathatott volna a legjobb helyekben. Sőt gyermekük is Budapesten született 1948-ban, de párhetes csecsemővel vállalták az utazás kockázatát.

A Groza-kormány alatt, a szovjet csapatok jelenlétében a viszonyok rendeződni látszottak. A legtovább azok maradtak, akikre szükség volt (Miskolczi, Obál, Haranghy), akik nem ismerték a bizantinus balkáni mentalitását. Vészjósló jel volt, hogy már 1945-ben az akkor még 90%-ban magyar lakosú Kolozsvárra visszatelepítették a román egyetemet, a Bolyai Univerzitás orvosi kara pedig lekerült Marosvásárhelyre.

Az akkor még harmincadik évét sem betöltő Obál Ferencet kinevezték a Kórélettani Intézet élére, majd 1953-ban nacionál-bolsevik módszerrel repatriálták Magyarországra. Közben 1947-től 1949-ig az élettant, 1949–1953 között parallel a gyógyterapeutikát is előadta.

Ez a kis könyv nem egyéni sérelmeket felsoroló panaszlista, hanem egy rendkívül válságos történelmi korszak hiteles látletele. Elsősorban nem a saját, hanem a kar, köztük a börtönt megjárt sztomatológus professzor Csörgő Lajos, az újraindulásnál helytálló Haynal Imre és a legtovább kitaró Miskolczi Dezső karmegtartó érdemeit méltatja. A komor képből a humor sem hiányzik. Megismerjük belőle a másik Romániát is, amelyet Groza elnök, Sabadeanu főorvos és nem utolsósorban Ion Enache, az emberi jogokat ma is védő Smaranda Enache édesapja képviselt. A könyvben sok apró, de nem lényegtelen titokra derül fény. Pl. az „orvostörténetész” Csajkás Bódog este. De azok felsorolása nem a recenzor feladata.

Kívánjuk a 87 évesen is fiatal Obál Ferenc professzor úrnak, hogy a régi erdélyi önéletrészekhez méltó visszaemlékezéseit egészítse ki a szegedi évtizedekével. A nagy idők egyik utolsó tanúja, akiből hiányzik az önmutogatási kényszer, egyetemi jegyzet pontosságával rögzítse tovább azokat a tényeket, amelyeket senki nem tudná nála hitelesebben megírni.

Szállási Árpád dr.

## HÍREK

**A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciója 2004. január 23–24. szervezi éves tudományos ülését Szekszárdon a Babits Művelődési Házban.**

A szervezőbizottság vezetői:

*Prof. Dr. Simon László*

*Prof. Dr. Újszászy László*

A rendezvény fő témái

**2004. január 23. (péntek)**

**IBD és immunológia**

(A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Immunológiai Társaság felkért előadói)

**Székkeltartási rendellenességek**

Inkontinencia a diagnózistól a megoldásig

Témavezetők:

*Prof. Dr. Nagy Attila*

*Dr. Király Ágnes*

**Prónay emlékelőadás**

*Dr. Minik Károly*

**IBD ma és holnap**

Témavezetők:

*Prof. Dr. Újszászy László*

*Prof. Dr. Wittman Tibor*

*Dr. Király Ágnes*

Szabaddal választott előadások

Ünnepi fogadás – Muzsika és szép szó

**2004. január 24. (szombat)**

**Colorectalis carcinoma szűrés – Csapdák, álmok, csalódások**

A MGT Colon Szekció Továbbképző Napja élődemonstrációs esetbemutatókkal

Moderátorok:

*Prof. Dr. Simon László*

*Prof. Dr. Újszászy László*

*Dr. Zöllei István*

Az élődemonstrációs esetbemutatók kerekasztal beszélgetés követi a colorectalis szűrés aktuális kérdéseiről.

A rendezvényre hívjuk és várjuk a vastagbél és betegségeivel foglalkozó, a társszakmákat művelő, valamint minden érdeklődő kollégát.

A rendezvény javasolt kreditpont értéke: 20

A kongresszus helyi szervezői:

*Prof. Dr. Simon László*

*Dr. Salamon Ágnes*

A kongresszus technikai szervezője:

*Dr. Udvarhelyi Ágnes*

Jelentkezési határidő: 2004. január 10.

Absztraktok beküldési határideje: 2003. december 20.

Az absztraktot A/5-ös formátumban, egy oldal terjedelemben kérjük.

Jelentkezés és értesítés kérése:

AGNUS-MED Kft.

*Dr. Udvarhelyi Ágnes*

1114 Budapest Eszék u. 4/a. fszt. 1.

Tel/fax: (06-1) 365-1668

e-mail: agnusmed.agnes@axelero.hu

**A Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** pályázatot hirdet

„A szívelégtelenség kezelése a lezárult nemzetközi vizsgálatok tükrében” címmel.

A dolgozatszerű formában írt pályamű terjedelme maximum 20 oldal lehet, az irodalmi hivatkozások száma nem korlátozott.

Beadási határidő: 2004. március 1.

Cím:

Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány

1096 Budapest Haller u. 29.

Az első három helyezett pályamunka pénzjutalomban (70 000–50 000–40 000 Ft) részesül. Az eredményhirdetés az MKT 2004. évi balatonfüredi kongresszusán lesz.

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 2192. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXL. sorozat) hat helyes megfejtés érkezett. Mindnyájuknak szívből gratulálunk. A szerencse ezúttal *Dr. Lux Balázsnak* kedvezett. Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**A Jávorszky Ödön Városi Kórház** (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3.) igazgatója pályázatot hirdet *I. Kardiológiai Osztályára*

– kardiológus másodfőorvos (1 fő),

– kardiológia vagy belgyógyászati szakvizsgával rendelkező szakorvos (1 fő) részére.

Pályázati feltételek:

– részletes szakmai önéletrajz,

– diploma, szakvizsgabizonyítvány hiteles másolata,

– OONY, MOK tagsági igazolások,

– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Információ és pályázatok benyújtása:

*Dr. Kárteszi Márta* orvos-igazgató

Telefon: (06-27) 314-496

**A BM Adyiligeti Rendészeti Szak-középfiskola** igazgatója pályázatot hirdet *vezető orvosi* (hivatásos állományú) beosztás betöltésére.

A pályázati feltételek megtekinthetők a [web.axelero.hu/adyinfo](http://web.axelero.hu/adyinfo), és az [arszki@bm.gov.hu](mailto:arszki@bm.gov.hu) e-mail címen.

A munkakörrel kapcsolatban *Bíró Sándor* személyzeti osztályvezetőnél lehet érdeklődni a 391-3575-ös telefonszámon, hétfőtől–csütörtökig 8<sup>00</sup>–15<sup>00</sup>, pénteken 8<sup>00</sup>–12<sup>00</sup> óráig.

**A Városi Kórház Keszthely** (8360 Keszthely, Ady E. u. 2.) pályázatot hirdet *röntgen szakorvos* vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos részére. Hagyományos radiológia mellett

ultrahangdiagnosztikai gyakorlattal rendelkezők előnyben.

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.

A pályázat benyújtását *Dr. Szenkovszky Adrienne* főigazgatónak címezve a fenti címre kérjük.

Érdeklődni a (06-83) 311-060/1100 telefonszámon lehet.

**A Hotel Helios Kft.** felvételre keres *reumatológus* szakorvost.

A pályázatokat az alábbi címre várjuk: 8380 Hévíz Vörösmarty u 91.

Telefonon érdeklődni munkanapon a (06-83) 342-895/1300 számon lehet.

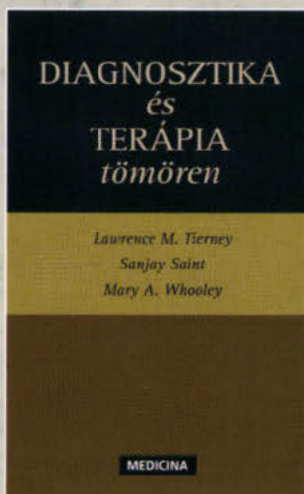
# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Cecil G. Helman

## Kultúra, egészség és betegség

A kultúra, egészség és betegség című könyv első kiadása óta a könyv terjedelme és népszerűsége is majdnem megkétszereződött. Angol kiadását, illetve különböző fordításait 37 országban használják orvostudományi egyetemeken és karokon, valamint a felsőfokú nővérképzésben. A súlyos, világméretű egészségügyi problémák – AIDS, tbc, malária, hasmenéses betegségek, alultápláltság, a szegénységgel, urbanizációval és túlnépesedéssel kapcsolatos társadalmi kihívások korában egyre szükségesebbé válik a globális, transzkulturális szemléletmód. Ma már létfontosságú, hogy legyen valamelyes rálátásunk a világ népességének sokféleségére, a népek kultúrájára, társadalmi berendezkedésére, egészséggel kapcsolatos hiedelmeire és gyakorlatára, valamint arra, hogy a nemzetközi egészségpolitika hogyan tudja megközelíteni ezt a sokféleséget. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az orvosi antropológia milyen fontos szerepet játszhat annak a készségnek az elsajátításában, mely révén az egészségi problémákat különböző kultúrák közegében elemezhetjük, megközelíthetjük és kezelhetjük. A szöveg jobb megértését számos illusztráció segíti.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



L. M. Tierney, S. Saint, M. A. Whooley

## Diagnosztika és terápia tömören

A Korszerű orvosi diagnosztika és terápia könyv szerkesztői állították össze a nagy könyvet részben kiegészítő, de önállóan is jól használható, kis terjedelemben sok ismeretet közlő zsebkönyvet.

Több mint 500 betegséget ismertetnek a könyvben, oldalanként egyet, részben szervrendszerenként, részben betegségcsoportok szerinti felsorolásban: a leggyakoribb belgyógyászati kórképek mellett helyet kapnak az ambuláns és a kórházi ellátáshoz szükséges egyéb szakterületek is.

Minden betegséget azonos módon tárgyalnak: diagnózis, differenciáldiagnózis, kezelés. Tévedésektől óvnak, illetve a tanulást segítik a lap alján található, az esetre jellemző, néha szellemes gyöngyszemek. Minden témához találunk irodalmi hivatkozást is.

A szerzők ajánlása szerint nélkülözhetetlen segítője az orvostanhallgatóknak, szakorvosjelölteknek, ápolóknak, asszisztenseknek és gyakorló orvosoknak is.

Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 532 oldal Bolti ár: 4980 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

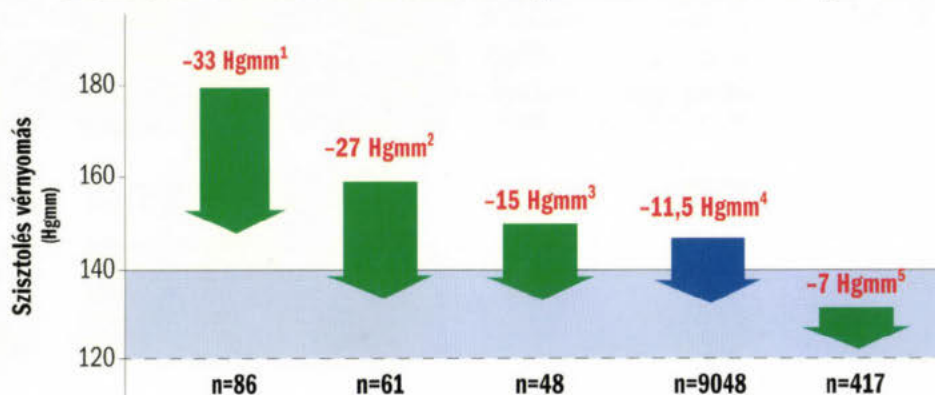
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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



# Minden milliméter számít...

## NORVASC - a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást



## NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást<sup>4</sup>
- kevesebb stroke fordul elő<sup>4</sup>
- kevesebb új diabetes<sup>4</sup>
- kevesebb K-anyagcserezeavar keletkezik<sup>4</sup>

### Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettaként.  
**Javallatok:** Hypertonia vagy ischaemiás szívbetegek kezelése.  
**Ellenjavallat:** Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekkor, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.  
**Adagolás:** Naponta egyszer 5 mg, ami szükség esetén 10 mg-ra emelhető.  
**Mellekhatások:** Fájfájás, ödéma, légszűkenység, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, polipitatio és szédülés. Ezenkívül a belműködés megváltozása, arthralgia, asthma, dyspnoe, dyspepsia, gingivitis, hypertasia, gynecomatia, impotencia, gyakrabban valószínűsített változások: myalgia, szédülés, kiütések, látászavar és ritkán nyheltámadás multiforme fordult elő, igen ritkán - leginkább cholelithiasisra összefüggő - sárgaságot és májenzim-emelkedést jelentettek.  
**Gyógyszerköölcsönhatások:** Ez iddig nem ismeretesek.

### Irodalomjegyzék

1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000. 2. Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000. 3. Grimm et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000. 4. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diureticum, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997. 5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000.

**Figyelmeztetés:** Terhesség és szoptatás időszaka alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésevel adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesebetegeknek és szívfejteléséget szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.

**Megjegyzés:** ☒ Csak vényre adható ki.  
**Csomagolás:** 30 tabl. (5 mg) - Fogy. ár: 3020 Ft. Tb-tám.: 1624 Ft.  
 30 tabl. (10 mg) - Fogy. ár: 5144 Ft. Tb-tám.: 2814 Ft.  
 További információkért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot. Az előírat OGYI eng. száma: 516/41/2002.

A NORVASC<sup>®</sup> a Pfizer bejegyzett védjegye  
 © 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva  
 Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás utca 53. MOM Park „F” épület  
 NORV-2003/III/35



# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 51. szám

2003. december 21.

560 Ft

A humán genom megismerésének hatása a patológia fejlődésére ..... 2499

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

ATP7B génmutációk magyarországi Wilson-kóros betegekben.

Esetismertetések a betegség változatos klinikai megjelenésének bemutatására ..... 2509

## ÚJABB VIZSGÁLÓ ELJÁRÁSOK

A kilégzett levegő kondenzálása és a kondenzátum elemző vizsgálata.

Új módszer a tüdőgyógyászatban ..... 2517

## KAZUISZTIKA

Struma lingualis ..... 2525

Krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis ..... 2531

## MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az epilepszia krónikus gyógyszeres kezelése ..... 2535

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 2539

BESZÁMOLÓK ..... 2542

HÍREK ..... 2544

*Kellemes karácsonyi ünnepeket  
és boldog új évet kívánunk kedves Olvasóinknak!*



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

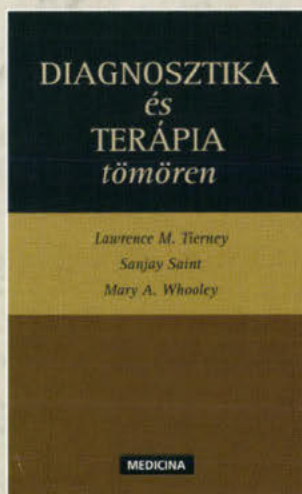
# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Cecil G. Helman

## Kultúra, egészség és betegség

A kultúra, egészség és betegség című könyv első kiadása óta a könyv terjedelme és népszerűsége is majdnem megkétszereződött. Angol kiadását, illetve különböző fordításait 37 országban használják orvostudományi egyetemeken és karokon, valamint a felsőfokú nővérképzésben. A súlyos, világméretű egészségügyi problémák – AIDS, tbc, malária, hasmenéses betegségek, alultápláltság, a szegénységgel, urbanizációval és túlnépesedéssel kapcsolatos társadalmi kihívások korában egyre szükségesebbé válik a globális, transzkulturális szemléletmód. Ma már létfontosságú, hogy legyen valamelyes rálátásunk a világ népességének sokféleségére, a népek kultúrájára, társadalmi berendezkedésére, egészséggel kapcsolatos hiedelmeire és gyakorlatára, valamint arra, hogy a nemzetközi egészségpolitika hogyan tudja megközelíteni ezt a sokféleséget. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az orvosi antropológia milyen fontos szerepet játszhat annak a készségnek az elsajátításában, mely révén az egészségi problémákat különböző kultúrák közegében elemezhetjük, megközelíthetjük és kezelhetjük. A szöveg jobb megértését számos illusztráció segíti.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



L. M. Tierney, S. Saint, M. A. Whooley

## Diagnosztika és terápia tömören

A Korszerű orvosi diagnosztika és terápia könyv szerkesztői állították össze a nagy könyvet részben kiegészítő, de önállóan is jól használható, kis terjedelemben sok ismeretet közlő zsebkönyvet.

Több mint 500 betegséget ismertetnek a könyvben, oldalanként egyet, részben szervrendszerenként, részben betegségcsoportok szerinti felsorolásban: a leggyakoribb belgyógyászati kórképek mellett helyet kapnak az ambuláns és a kórházi ellátáshoz szükséges egyéb szakterületek is.

Minden betegséget azonos módon tárgyalnak: diagnózis, differenciáldiagnózis, kezelés. Tévedésektől óvnak, illetve a tanulást segítik a lap alján található, az esetre jellemző, néha szellemes gyöngyszemek. Minden témához találunk irodalmi hivatkozást is.

A szerzők ajánlása szerint nélkülözhetetlen segítője az orvostanhallgatóknak, szakorvosjelölteknek, ápolóknak, asszisztenseknek és gyakorló orvosoknak is.

Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 532 oldal Bolti ár: 4980 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 51. szám – 2003. december 21.



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., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán 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., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),  
P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Toronto), 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),  
A. Mogyorósi dr. (Richmond), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levél cím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

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 18000,- Ft, fél évre 10000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 51. szám – 2003. december 21.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 21., 2003. Volume 144. No. 51.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A humán genom megismerésének hatása a patológia fejlődésére Szentirmay Zoltán dr.	2499	The effect about the knowledge of the human genome on the development of pathology Szentirmay, Z.	2499
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>		<b>CLINICAL STUDIES</b>	
ATP7B génmutációk magyarországi Wilson-kóros betegekben. Esetismertetések a betegség változatos klinikai megjelenésének bemutatására Folhoffer Anikó dr., Horváth Andrea dr., Hegedűs Dalma dr., Firneisz Gábor dr., Dunkel Kinga dr., Willheim Claudia dr., Ferenci Péter dr., Szőnyi László dr., Abonyi Margit dr., Lakatos Péter László dr., Szalay Ferenc dr.	2509	ATP7B mutations in Hungarian patients with Wilson disease. Diverse clinical presentations of the disease Folhoffer, A., Horváth, A., Hegedűs, D., Firneisz, G., Dunkel, K., Willheim, C., Ferenci, P., Szőnyi, L., Abonyi, M., Lakatos, P. L., Szalay, F.	2509
<b>ÚJABB VIZSGÁLO ELJÁRÁSOK</b>		<b>NEWER EXAMINATION METHODS</b>	
A kilégzett levegő kondenzálása és a kondenzátum elemző vizsgálata. Új módszer a tüdőgyógyászatban Vas Géza dr., Huszár Éva dr., Barát Erzsébet dr., Horváth Ildikó dr.	2517	Exhaled breath condensate and analysis of the condensate. New method in pulmonology Vas, G., Huszár, É., Barát, E., Horváth, I.	2517
<b>KAZUISZTIKA</b>		<b>CASE REPORT</b>	
Struma lingualis Oláh Zsolt dr., Vámos Árpád dr., Kovács Ilona dr., Balázs Csaba dr.	2525	Lingual thyroid Oláh, Zs., Vámos, Á., Kovács, I., Balázs, Cs.	2525
Krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis Király Balázs dr., Feith Sándor dr., Barta Miklós dr., Oroszlán György dr.	2531	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis Király, B., Feith, S., Barta, M., Oroszlán, Gy.	2531
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>		<b>EVERYDAY PRAXIS</b>	
Az epilepszia krónikus kezelése Halász Péter dr.	2535	Chronic medical treatment of epilepsy Halász, P.	2535
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	2539	<b>FROM THE LITERATURE</b>	2539
<b>BESZÁMOLÓK</b>	2542	<b>CONGRESS REPORTS</b>	2542
<b>HÍREK</b>	2544	<b>NEWS</b>	2544
<b>PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK</b>	2544		



# A humán genom megismerésének hatása a patológia fejlődésére

Szentirmay Zoltán dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Molekuláris Patológiai Osztály,  
(osztályvezető: Szentirmay Zoltán dr.)

A szerző a Human Genome Project adatai alapján áttekinti a humán genom géntartalmára, a betegséggénekekre, a parazita-DNS-re, az egyes nukleotid polimorfizmusra, az ismétlődő szekvenciákra, a cytoskeletonra, a sejtsztódás szabályozására vonatkozó legújabb ismereteket és azok orvosi vonatkozásai. Sajat vizsgálataiból vett példákkal mutatja be a genetikai ismeretek alkalmazhatóságát a patológiai diagnosztikában. A betegségre hajlamosító gének szerepének és az egyes nukleotidpolimorfizmusok jelentőségének illusztrálására az Apo-E genotípus meghatározását ismerteti. Az N-myc és HER2/neu onkogén kópiaszámát neuroblastomában, illetve emlőrákban kvantitatív PCR-eljárással határozta meg. Kóros p53 fehérje expressziót a lokalizációtól függően jelentősen eltérő gyakorisággal talált kissejtes tüdőrákban (90%), szájüregi, garat- és nyelvrákban (82%), a nyelőcső laphámrákjaiban (59%), gyomorrákban (33%), vastagbélrákban (27%) és különféle lágyrészsarcomokban (13%). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a p53 gén mutációja azokban a daganatlokalisációkban gyakori, amelyekben a nyálkahártyaszövetek közvetlenül érintkezhetnek környezeti carcinogénnel. Az ismétlődő szekvenciák közelében génátrendeződések alakulhatnak ki. Mindezek alapján a molekuláris patológiai diagnosztika feltételei a következők: 1. Akkor kell használni, ha a klasszikus morfológiai eljárások nem vezetnek megfelelő eredményre. 2. Véglegesen meghatározott, specifikus génelváltozásokat lehet diagnosztikus célra felhasználni. 3. Csak nagyon kipróbált és bevált standard eljárásokat szabad alkalmazni megfelelő negatív és pozitív kontrollok mellett. 4. Az eredményeknek korrelálni kell a morfológiai képpel, az immunhisztokémiai profillal és a klinikai adatokkal. 5. Az eredményeket mindig tudni kell megfelelően értékelni és az értékelést a leletbe bele kell foglalni. 6. Figyelni kell az etikai vonatkozásokra.

**Kulcsszavak:** humán genom projekt, patológia, emberi betegséggének, fúziós gének, egyes nucleotid polymorphismus, ismétlődő szekvenciák, Apo-E, sejtproliferáció, rák, a molekuláris patológiai diagnosztika kritériumai

**The effect about the knowledge of the human genome on the development of pathology.** On the basis of data of the Human Genome Project, it was embraced the newest information about the gene content of the human genome, the disease genes, the parasitic DNA, the single nucleotide polymorphisms, the repeat sequences, the cytoskeletons, the regulation of cell proliferation, and their medical consequences. The applicability of the acquaintance with the human genome in pathology is presented with a few examples of our own. The significance of the single nucleotide polymorphisms in susceptibility to, or protection from, a host of disease is illustrated by the example of the allele variation of Apo-E gene. The copy number of the N-myc gene in neuroblastomas and HER2/neu gene in breast carcinomas was determined with quantitative PCR techniques. The monoclonally increased abnormal p53 protein expression was found in small cell lung cancer (in 90% frequency), in oro-pharyngeal carcinomas (82%), in esophageal squamous cell carcinomas (59%) in stomach cancer (33%), in colon carcinomas (27%) and in soft tissue sarcomas (13%). These data advert to the fact that the mutation of the p53 gene is much more frequent in those tumors in which the basic tissue is directly exposed to with the environmental carcinogens. It is now known, that near the repetitive sequences, gene rearrangement can more easily evolve. Finally, we have determined the conditions of the accomplishment of the molecular pathological diagnosis: (1) It is applicable, when the classic morphology does not eventuate a conclusive result. (2) Well known and validated gene alterations are admissible to diagnostic purpose. (3) Only standard methods are applicable along with positive and negative controls. (4) The result has to correlate with the morphological picture, the immunohistochemical profile and the clinical data. (5) It is necessary to be able to appropriately interpret the molecular biological result, which is then incorporated in the pathological report. (6) The ethical, legal and social consequences must be considered.

**Key words:** Human Genome Project, pathology, human disease genes, fusion genes, single nucleotide polymorphism, repetitive sequences, Apo-E, cell proliferation, cancer, criteria of the molecular pathological diagnosis

A patológia legújabb fejlődésének főbb állomásai a következők: az immunhisztokémia bevezetése, az újabb mikroszkópos eljárások rutinná válása, a laboratóriumi automaták általános használata, végül a molekuláris biológia módszereinek és ismeretanyagának befogadása és alkalmazása.

A molekuláris biológiai eljárások beépítése a klasszikus patológiába mára létrehozta a molekuláris

patológiát, ami egészen új lehetőségeket nyitott meg a betegségek diagnosztikájában, kialakulásuk és várható kórlefolyásuk értelmezésében és a legjobb kezelési eljárások kiválasztásában. Ezen a területen a patológusok rendszerint együtt dolgoznak biológusokkal. Azonban világossá vált, hogy a molekuláris patológia csak akkor lehet használható és biztonságos eljárás a klinikum számára, ha a szövettani tudás mel-

lett a patológusok is rendelkeznek molekuláris biológiai módszertani és genetikai ismeretekkel (5). A molekuláris diagnosztika már napi gyakorlat a hematológiában és onkológiában, a citogenetikában, az örökletes és fertőző betegségek diagnosztikájában, a szervtranszplantációban és az igazságügyi orvostanban.

## A humán genom általános áttekintése

A HG szerkezetének vizsgálata jelenleg még nem fejeződött be. Ez azt jelenti, hogy a véglegesen meghatározott szekvenciák mellett vannak meghatározott, de nem véglegesített (draft), továbbá tökéletlenül megismert (predraft) szekvenciák, végül vannak még meg nem fejtett genomikus régiók is. Természetesen az újabb eredmények folyamatosan beépülnek a HGP-be.

A HG feltételezett mérete 3,2 milliárd bázispár, amelynek 94%-nyi szekvenciája már ismert, de kb. 1 Gb (gigabázis) részben ismert és ismeretlen DNS-szakasz vár még végleges szekvenciaazonosításra. A HG 28%-a RNS-re is átíródik. Az eukromatin mérete 2,95 Gb, amelynek azonban mindössze 1,1–1,4% -a a fehérjekódoló szekvencia, ami az összes RNS-re átíródozó génszakasz 5%-a (19).

### A humán genom géntartalma

Emberben nagyon nehéz meghatározni a gének számát, ezért az alkalmazott génpredikációs módszerek az alábbi 3 megközelítésként alapszanak: a) A transzkripció direkt bizonyítása EST vagy mRNS által. b) Indirekt bizonyítékot jelent a szekvencia hasonlóság korábban azonosított gén- vagy fehérjeszekvenciákkal. c) Az exonok felismerése a rejtett Markov-modell eltérései alapján. Ez a modell felhasználja az alábbi statisztikai információkat: összeillesztési helyek, kódolási hajlam, valamint az exonok és intronok hossza. Ezzel az eljárással sem lehet biztonságosan kizárni a pszeudogéneket (valódi gének nem

**Rövidítések:** Cdk = ciklin-dependens kinázok; cDNS = messenger RNS-ről átfordított komplementer DNS-szakasz; EST = a DNS-szekvencia rövid részlete, amely megfelel egy komplementer DNS-fragmentnek, amelyet a sejt RNS-éről kaptunk (expressed sequence tag); FISH = Fluoreszcens in situ hibridizáció; FRET = Fluoreszcencia rezonancia energia transzfer, vagyis az egyik fluoreszkáló festékmolekula emittált fénye a közelében lévő másik festékmolekulát fluoreszcens fény kibocsátására gerjeszti; HG = humán genom; HGP = Human Genome Project; HLP-III = III. típusú hyperlipoproteinaemia (magas trigliceridgazdag lipoprotein szint és hyperlipidaemia); IHGSC = International Human Genome Sequencing Consortium; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man, betegség gének adatbázisa; PCR = Polimeráz láncreakció, a DNS adott szakaszának *in vitro* megsokszorozására szolgál; SAGE = Serial Analysis of Gene Expression; SNP = a genom egy olyan pontja, amelyik az egyik emberben különbözik egy másiktól egyes nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism); SSR = Simple sequence repeat, olyan szekvencia, amelyik tandem ismétlődő szakaszokat (pl. CA<sub>15</sub>) tartalmaz. Gyakran nevezik microsatellitának; VLDL = nagyon kis sűrűségű lipoprotein (very low density lipoprotein)

funkcionáló, hibás másolatai vagy töredékei), és nem lehet felismerni olyan új gént, amelynek nincs szekvenciahasonlósága ismert génekkel. Mindezeket figyelembe véve a gének számát az IHGSC 31 780-ra, a Celera Genomics 39 114-re becsüli, és ezek 90%-a az eukromatikus régiókra esik (1, 19, 36).

A legtöbb gén az evolúció eredménye. Az evolúció során megőrzött funkciók a következők: alapanyagcsere, DNS-RNS átírás (transzkripció), RNS-fehérje átírás (transzláció), DNS-megkettőződés (replikáció). Néhány gént valószínűleg átvettünk baktériumokból vagy más organizmusoktól és nem külön fejlődés eredményei. Az emberi genomban nem kódoló RNS gének és fehérjekódoló gének fordulnak elő. 740 olyan felismert gén van, amelyik fehérjét nem kódoló RNS-re íródik át, és a sejtben ún. „háztartási” funkciókat lát el.

Az emberi fehérjét kódoló génekre jellemző, hogy inkább rövidebb exonuk van, általában nem több mint 50 kodont tartalmaznak, és a fehérjekódoló szekvenciák átlagosan 1340 bp hosszúak, de a legtöbb belső exon csak 50–200 bp hosszú (19). Az intronok változó méretűek, általában 1000–3000 bp, de egyesek akár 10 kb hosszúak is lehetnek. Emberben a kódoló szekvenciák aránya minden egyes génben kb. 5%. Ezeket az adatokat azért fontos ismerni, mert felhasználhatók a gének vizsgálatához szükséges PCR primerek tervezésénél.

Az 1278 proteincsaládból csak 94 közös egyéb gerincesekével. Legnagyobb különbség az ember és a puhatestűek között a fehérjekomplexitásban van. Az emberi fehérjében több alegység (domén) található, és új kombinációk is előfordulnak. A különbség a magasabbrendű emlősök (pl. csimpánz) és ember között viszont nem annyira a gének különbségéből, hanem a működésbeli finom eltérésekből adódik, úgymint a génreguláció, az alternatív összeillesztések következtében lehetséges többféle fehérjekódolás és a fehérje-fehérje interakciók.

A gerincesek fejlődésének nagyon fontos aspektusát jelenti a fehérjecsaládok számának növekedése. Emberben a fehérjecsaládok mintegy 60%-a sokkal több tagból áll, mint bármelyik más élőlényben. Ez mutatja, hogy a génduplikáció nagyon jelentős evolúciós erőnt jelent a gerincesek fejlődésében. Szegmentális duplikációk ugyanis előfordulhatnak egyenlőtlen átkeresztződés következtében, és így létrehozhatnak géncsaládokat specifikus kromoszomális régiókban. Az emberi faj tehát minden élőlényénél nagyobb számú génnel, egymással rokon génekkel, a géneken belül összetett alegsége szerkezettel és fehérjecsaládokkal, valamint összetett funkciójú „multidomén” fehérjékkel rendelkezik. Nem gén DNS-szekvenciák is viszonylag gyakran átíródnak RNS-re. Azt még nem tudjuk, hogy a sejt hogyan azonosítja azt a fajta transzkripciót, amit nem kell lefordítani működő fehérjére.

### Parazita DNS

A legtöbb parazita DNS-szekvencia valószínűleg a tRNS-ről történt fordított átírás (reverse transcription) eredménye, és lényegében inaktív gének keveréke. A genom elviseli ezeket a „hulladék” DNS-elemeket, amelyek sokszor

a kromoszómák végei, vagy a centromer régió közelében található. Feltételezik azt is, hogy egyes parazita ismétlődő szekvenciák géntartalékot képeznek az által, hogy génátrendeződés helyeként hatnak, és így új funkciót nyerhetnek. A legtöbb parazita DNS filogenetikailag öreg, és valószínűleg soha nem aktiválódik. Segítségükkel az evolúció folyamatát vizsgálhatjuk.

### Egyes (single) nukleotid polimorfizmus (SNP)

Egyik ember a másiktól a DNS bizonyos szakaszaira eső 1 bázis eltérésben különbözik, amit SNP-nek nevezünk. A humán genomban mintegy 1,42 millió SNP van (20). Ez a múltban létrejött – rendszerint, de nem kizárólag egyedi – esemény, amelynek következtében két egyed eltérő állállal rendelkezik. Az SNP gyakorisága és jelentősége a következőkben foglalható össze (7):

- a) 1000 – 2000 bázisra esik 1 SNP (átlagosan 1,91 kb/1 SNP),
- b) feltehetően 60 000 SNP esik a kódoló és nem kódoló exonokra (átlagosan 2 SNP/gén),
- c) az SNP megadja számos betegségre való nagyobb vagy kisebb hajlam genetikai alapját, az egyes gyógyszerekre adott eltérő szerkezeti választ, ettől függhetnek az egyedi képességek, mint pl. a kreativitás, a memória vagy a fizikai állapot,
- d) segít azonosítani biokémiaiailag fontos géneket a diagnózis és terápia számára.

Az SMP-eloszlás mintája az emberiség populációs genetikájának eredménye, és erősen összefügg fejlődéstörténetével. Egyéb biológiai faktorok is befolyásolják az SNP-megoszlást, mint a mutáció és rekombináció sebességének változása, vagy történelmi erők (pl. populációnövekedés), a populációk keveredése, evolúciós szelekció. Polinézia-specifikus SNP ismeretes, de az európai populáció nem ad egységes SNP-képet.

### Ismétlődő (repetitív) szekvenciák

Emberben a kódoló szekvenciák az egész genom 5%-át, az ismétlődő szekvenciák legalább 50%-át teszik ki (19). A repetitív szekvenciák 5 osztályba sorolhatók:

1. transposon eredetű vagy más néven elvegyülő ismétlődő szekvenciák,
2. inaktív vagy háttérbe szorított fehérjekódoló gének vagy kis strukturális RNS-ek, amelyeket pszeudogéneknek nevezünk,
3. viszonylag egyszerű szekvenciák ismétlődései (SSR, mikroszatellita),
4. 10–300 kb hosszú DNS-szegmentek, amelyek a genom egyik régiójából a másikba másolódnak át (duplikálódnak),
5. tandem ismétlődő szekvenciák blokkjai, mint a centromerek, telomerek, az akrocentrikus kromoszómák rövid karja és a ribosomális gén klasszterek.

A mikroszatellitákat, különösen a (CA)<sub>n</sub> ismétlődést nagyon gyakran használják az emberi betegség-gének feltérképezésére. Az ún. mikroszatellita instabilitás, vagyis a hosszuk egyenlőtlen megváltozása a DNS-javító gének hibás működésére utal, és jellem-

ző az örökletes vagy szerzett RER (repetition error) pozitív tumorokra. Ilyen tumorok gyakran vastagbél- vagy endometriumrákok között fordulnak elő. Ezeknek a daganatoknak a biológiai viselkedése és éppen ezért a kezelése is más, mint a hasonló szövettani szerkezetű, de RER negatív tumoroké, ezért kívánalom, hogy a szövettani vizsgálat során felismerésre kerüljenek. Az ismétlődő szekvenciáknak aktív szerepük lehet a genom átformálásában: génátrendeződéseket okozhatnak (pl. vírusbeépüléssel vagy más ismeretlen kiváltó mechanizmusok révén), új gének keletkezhetnek (pl. fúziós gének), módosíthatják a meglévő géneket, megváltoztathatják a GC-tartalmat, rávilágíthatnak a kromoszómák szerkezetére és dinamikájára, eszközt jelenthet a populációs és orvosi genetikában.

## Orvosi és biológiai alkalmazások

### Betegséggének

Jelenleg 971 betegséggén szerepel az OMIM, Swiss-Prot vagy TrEMBL adatbázisokban. Ebből a kromoszómák között térképein 777 van feltüntetve (19). Legalább 50%-os aminosav-egyezés alapján további 286 potenciális betegséggént (paralogues) találtak. Az újraértékelés ezek között pszeudogéneket is azonosított, de 89%-ukról feltételezik, hogy funkcionáló gének.

A betegséggének azonosításának nagyon fontos módszere, ha a funkcionális aspektusokat is figyelembe vesszük: ilyen a géntermék biokémiai aktivitása vagy szubcelluláris lokalizációja. Nagyon fontos információval szolgálnak a patológiai jellegzetességek, a klinikai adatok, a beteg életkora a betegség megjelenésekor, az öröklődés módja, gyakorisága, súlyossága az érintett szövetek kiterjedtsége és összefüggése fejlődési rendellenességekkel. A betegséggén-fehérjék funkcionális klasszifikációja az alábbiak csoportosításhoz vezetett (21): (i) ismeretlen funkciójú, (ii) enzim, (iii) modulátor fehérje, (iv) receptor, (v) transzkripciós faktor, (vi) intracelluláris mátrix, (vii) extracelluláris mátrix, (viii) transzmembrán transzporter, (ix) csatornaféhrje, (x) egyéb fehérje, (xi) sejtjelel-átviteli fehérje, (xii) hormon, (xiii) extracelluláris transzporter, (xiv) immunoglobulinok.

A klinikopatológiai adatok elemzése azt mutatta, hogy valamennyi betegséggén előfordulhat minden életkorban, kivéve az extracelluláris mátrix betegség-gén csoportot, amelyet 50 éves kor fölött nem találtak meg. Az intrauterin életben leggyakoribb a transzkripciós faktorok betegsége. Ez rávilágít e fehérjék fontosságára az embriogenezisben. A transzkripciós faktorokat kódoló gének több mint 30%-a olyan, hogy ha meghibásodik, fejlődési rendellenességeket okoz. A születést követő első évben előforduló genetikai betegségek 47%-át enzimdefektusok okozzák. Ezek több mint fele korábban, még az intrauterin életben azért nem jelentkezik, mert az

embrió a placentán keresztül az anyai anyagcseréhez kapcsolódik. 50 éves kor fölött jelentkező enzimbetegségek kis csoportot képeznek, jellemzően komplex elváltozások és a betegséget kiváltó 6 ismert génből 3 inkább hajlamosító, mint betegség-  
okozó allél.

Néhány esetben a közönséges kromoszomális delecíós szindrómák értelmezhetővé váltak, ugyanis ismétlődő mikrodelecíókat találtak nagy intrakromoszomális duplikációknál. Feltehető tehát, hogy a szegmentális duplikációk segítik elő a mikrodelecíós szindrómák kialakulását, mint pl. a Prade-Willi/Angelman-szindróma, a velocardiofacial/DiGeorge- és a Williams-szindróma, valamint az Y-kromoszóma mikrodelecíó a DAZ génben, ami a férfiak infertilitását okozza. A mikrodelecíók multiplex PCR-eljárással vizsgálhatók.

### Betegségre hajlamosító génvariációk

Fentebb említettük, hogy egyes gének SNP variánsai erősen hajlamosítanak bizonyos betegségekre, ugyan-ezen gének más SNP variánsai ellenkezőleg, csökkentik e betegségek kockázatát. Ilyenek pl. a Leiden-mutáció a V faktor génjében, ami thrombosisra, az interleukin-1 gén család egyes szekvenciavariánsai paradontopathiára erősen hajlamosítanak (16, 22, 28), vagy az Apo-E gén allélvariációi. A betegségre hajlamosító génmutációk kimutatásának jelentőségét és módszerét az Apo-E gén példáján mutatjuk be.

Az Apo-E fehérje 229 aminosavból álló, 34 000 M<sub>r</sub> plazmafehérje, a VLDL fehérjefrakció része, a lipidanyagcserét befolyásolja és a máj, valamint többek között a macrophagok termelik (24, 35). Az Apo-E gén a 19q13.2 kromoszómaregióban található és 3. exonjában a 112. kodon (A hely) és a 158. kodon (B hely) szekvenciaeltérései okozzák a fehérje ε-izof ormjait (29, 37). Az apo-ε2 A/B helyeken TGC/TGC (cisztein/cisztein), ugyanígy az apo-ε3 TGC/CGC (cisztein/arginin) és az apo-ε4 CGC/CGC (arginin/arginin) kódoló szekvenciának felel meg. Az Apo-E gén mindkét allélját figyelembe véve három homozigóta és további három heterozigóta genotípus fordulhat elő. Az ε3 variáns a leggyakoribb, ez tekintendő a prototípus (wildtype) izof ormnak.

Az Apo-E plazmafehérje a májsejtek, valamint a perifériás sejtek specifikus receptorához mint annak ligandja kötődik, elősegítve a megemésztett tápanyag (kilomikron) endocytosis útján történő gyors felszívódását. Ehhez a mechanizmushoz 3 Apo-E fehérje izof orm szükséges. Bármelyik, ettől eltérő variáns Apo-E fehérje elégtelenül kötődik a lipoproteinreceptorokhoz, ezért a kilomikron- és a VLDL- anyagcsere felborul. Az ε2-ε2 homozigóta allélvariáció jelenlétekor ún. HLP-III típusú hyperlipoproteinaemia és kóros glukóztolerancia alakul ki, ami pubertás előtt ritkábban, 30 éves kor után gyakrabban manifesztálódik (14). A betegséggel járó patológiai elváltozások a következők: eruptív xanthomatosis, tenyer, talp és/vagy inak xanthomatosisa, xanthoma tuberosum, korai érelmeszesedés a kis erekben, ami 80%-ban az elülső körbefutó koszorúérágon jelentkezik. Érdekes megjegyezni, hogy ε3-ε3 genotípus mellett soha nincs HLP-III (17). Az ε4-ε4 allélegyüttes viszont V. típusú hyperlipoproteinaemiával és magas vérkoleszterinszinttel jár, coronariasclerosisra és szívinfarktusra fokozottan hajlamosít, aminek kialakulását egyéb környezeti tényezők is elősegíthetik.

Az Apo-E fehérjevariánsok további anyagcsere-folyamatokat is befolyásolnak. Az agyban megjelenő szenilis plakkok és az érfalak β-amiloid fehérjéi gyorsan megkötik az Apo-E-ε4 fehérjét, ami Alzheimer-kór kialakulásához vezet (8). Az Apo-E fehérje szerepe az egyes neurológiai kórképek kialakulásában abban is kifejeződik, hogy izof orm-specifikus módon különbözőképpen kötődik a mikrotubulussal összefüggő fehérjékhez, a tau-hoz és a MAP-2-höz (33). A tau kettős helikális filamentumot képez a neurofibrillumokkal és azzal a β-amiloiddal, ami fő komponense a neuritplakkoknak. Az Apo-E fehérje az emberi neuronok citoplazmájában is kimutatható, és a különböző izof ormok eltérő módon kötődve a mikrotubulusasszociált fehérjékhez, befolyásolják a neurofilament funkciót az agyban. Az ε4 fehérje stabilan kapcsolódik az említett fehérjékhez, mintegy kicsapja azokat az idegsejtekben, ezzel az idegsejtfunkciók romlását okozza. Mindez hátrányosan befolyásolja a neuritok növekedését és regenerációját, és megnöveli a trauma vagy stroke utáni gyógyulási időt (12).

Ugyanez a patomechanizmus vezet a megismerési és tanulási képességek romlásához (10), és tovább növeli az Alzheimer-kór kialakulásának kockázatát. Az Alzheimer-kór kockázata az ε4 allélek számával, más szóval a géndóziseffekttel párhuzamosan nő, a megbetegedések pedig 84 évről 66–68 éves átlagos életkorra csökkennek (4). Heterozigóta ε2-ε3 vagy ε2-ε4 allélpár kevésbé hatásosan okozza a fenti betegségeket (1. táblázat), de emelkedett szérumlipoprotein- és koleszterinszint előfordul ilyen egyéneknél egészséges étrend mellett is. Az Apo-E genotípus meghatározása alapján a fent említett betegségek kialakulása megelőzhető vagy kockázata jelentősen csökkenthető azzal, hogy az egyéb környezeti hajlamosító tényezőket kiiktatjuk és megfelelő terápiát határozzunk meg. A továbbiakban röviden az Apo-E génnel kapcsolatos saját vizsgálatainkat mutatjuk be.

### Az Apo-E genotípus meghatározás módszere és eredménye

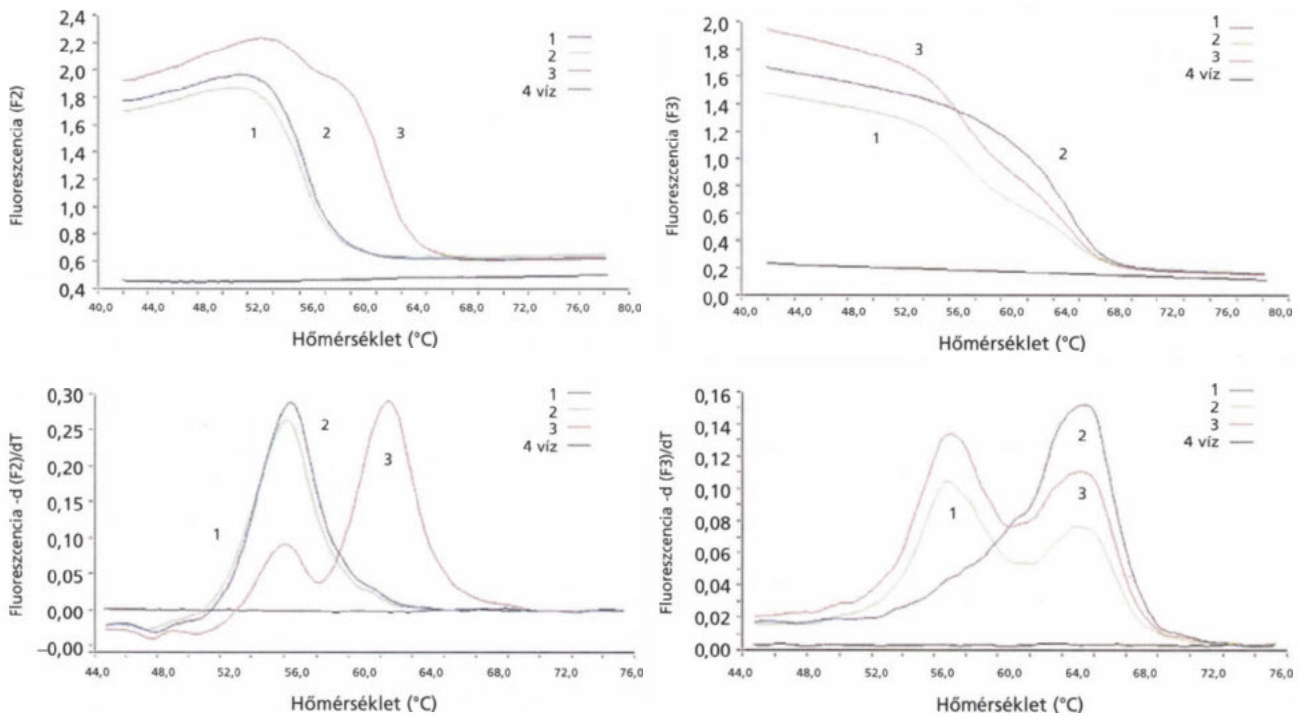
A vizsgálatot valósídejú fluoreszcens PCR-módszerrel, LightCycler (Roche) készüléssel végeztük (38). 350 μl vérből DNS-t izoláltunk és az Apo-E gén 3. exonjának megfelelő régióját két külső primerrel 50 cikluson keresztül standard PCR-eljárással megsokszoroztuk. Minden reakcióciklusban a PCR-termékhez két próbapár kapcsolódik. Az egyik próbapár egyik tagja az ún. Sensor-próba a 112. kodont, a másik próbapárból a Sensor-próba a 158. kodont fedi le. A Sensor-próbák szekvenciája mindkét említett kodonnak megfelelően CGC/CGC, ami az ε4/ε4 genotípusnak felel meg.

A próbapárok másik két tagja, a két Anchor-próba úgy kapcsolódik a célszekvenciához, hogy 3'-végük a Sensor-próbák 5'-végétől 2 bázis távolságra végződjön. Az Anchor-próbák 5'-végéhez fluoreszcens nevű fluoreszkáló festék kapcsolódik. A Sensor próbák 3'-végei foszforiláltak, 5'-végei LC-Red 640, illetve LC-Red 720 nevű fluoreszcens festékkel vannak jelölve. Minden reakcióciklusban a fluoreszcens festéket a készülékbe bepírt LED 470 nm hullámhosszú kék fényrel gerjesztette, ekkor a fluoreszcens és az LC-Red festékek között fluoreszcenciaresonancia energiatranszfer (FRET) alakult ki. A kétféle LC-Red festék eltérő hullámhosszú emittált fényét kétszörös detektorral (F2 és F3) érzékeltük, így az amplifikáció mértéke folyamatosan nyomon követhető. Az amplifikáció befejeztével olvadáspont-analízist végeztünk. A leolvadás bekövetkeztét a FRET megszűnése jelzi. Ilyen módon az Apo-E gén allélvariációi kimutathatók (1. ábra). Ezzel a módszerrel 31 személy között ε2/ε2 genotípusú nem, ε4/ε4, genotípusú egy és 3/4 genotípusú egyént 9 esetben találtunk.

**1. táblázat: Neurogén kórképek kialakulásának relatív kockázata az Apo-E gén allél variánsaitól függően**

Genotípus	Relatív kockázat az ε3/ε3 genotípushoz képest		
	Alzheimer-kór	cognitív képesség romlása	stroke/trauma utáni elégtelen neurológiai felépülés
ε4/ε4	11,2–15,5	3,8	13,93
ε3/ε4	2,2	1,1–1,5	?
ε2/ε2 és ε3/ε2	0,5	fokozott SVDD	–

A táblázatot irodalmi adatok alapján állítottuk össze (4, 8, 9, 10, 12, 34, 39).  
SVDD = small vessel disease dementia, kisérbetegség eredetű elbutulás



**1. ábra:** Apo-E genotípus meghatározás olvadáspont-analízissel. A felső két ábrán a fluoreszcenciaintenzitás és hőmérséklet függvényében a 112. kodonhoz illeszkedő Sensor-próba (F2) és a 158. kodonhoz illeszkedő másik Sensor-próba (F3) olvadási görbéje látható

Az alsó két ábra az olvadási görbékből számított olvadáspontokat mutatja. Az 1. görbe homozigóta ε3/ε3 normális (wildtype), a 2.görbe heterozigóta ε2/ε3 variáns, a 3. görbe heterozigóta ε2/ε4 variáns genotípusnak felel meg

**Cytoskeleton és motilitás**

Emberben 3 cytoskeleton rendszer ismert: aktin filamentumok, mikrotubulusok és intermedier filamentumok. A mikrotubulusok mintegy 6 α-tubulinból és 6 β-tubulinból valamint legalább egy tucatnyi mikrotubulinkötő fehérjecsaldából állnak. Ez azért fontos csoport, mert a daganatellenes szerként használt vinca alkaloidok és a taxol ezen keresztül fejtik ki hatásukat. Kb. 31 emberi intermedier filamentum fehérjét és 5 ezekkel összefüggő fehérjecsaldót ismerünk. A 40 miozin és 40 kinezin gén komplex szerkezetű, multidomén fehérjét kódol. Bármelyik nagy kontraktilis fehérje genetikai variációja a szívizomfunkció zavarát eredményezi.

Az aktin és az intermedier filamentum fehérjék immunhisztokémiai kimutatását a daganatdiagnosztikában kiterjedten használjuk. Diagnosztikus problémát jelentenek a következők:

1. A fent említett fehérjék ép szövetekben és többféle elváltozásban is kimutathatók. Pl. α-simaizom-aktin található az alábbi tumorokban: fasciitis nodularis, fibromatosisok, Kaposi-sarcoma, alacsony malignitású fibromyxoid sarcoma, angiosarcoma, simaizom eredetű daganatok, pleiomorph lipoma, malignus fibrosus histiocytoma. Nem tudjuk, hogy az a fehérjeépítőp ami ellen az α-simaizom-aktin elleni ellenanyag készült, mennyire specifikus, így nem kizárt, hogy az immunhisztokémia során más aktinféleségeket is kimutatunk.

2. Az aktinféleségeknek egy-egy génje található a genomban. Különösen daganatokban a genomiális instabilitás miatt bármelyik gén sérülhet és inaktiválódhat, így félrevezető immunhisztokémiai profil alakulhat ki.

3. A 31 féle intermedier filamentum egyenkénti diagnosztikus értékéről jelenleg nem rendelkezünk megfelelő ismeretekkel.

A modern patológia egyik feladata éppen az, hogy különféle fehérjék ellen előállított újabb és újabb ellenanyagok, mint immunhisztokémiai reagensek di-

agnosztikai és/vagy daganatprognosztikai értékét meghatározzuk, a már eddig is ismert ellenanyagok használhatóságát pedig újraértékeljük.

## Sejtosztódást szabályozó fehérjék

A sejtosztódás nagyon bonyolult szabályozás alatt áll. Ezen a helyen két nagy fehérjecsoportot kell kiemelni, a) a ciklindependens kinázokat és ciklineket és b) az oszlási orsó kontroll pontjának fehérjét.

### Ciklinfüggő kinázok és ciklinek

A DNS-replikációban, a kromoszómák szegregációjában és a sejtosztódásban közvetlenül két fehérjecsalád, a ciklinek és a ciklindependens kinázok (Cdk) játszanak nagyon fontos szerepet. A Cdk 1, 2, 3, 4 és 6, valamint a ciklin A, B, D és E a sejtciklust, míg a Cdk 7, 8 és 9, továbbá a ciklin C, H és T a transzkripciót szabályozza. A többi Cdk és ciklin fehérjének a szerepe kevésbé ismert. A HGP során új Cdk gént nem, de ciklineket felismertek, amelyeket ciklin P, ciklin M és ciklin O-nak neveznek. A 2. ábra vázlatosan tünteti fel a sejtciklus-szabályozás folyamatának fontosabb lépéseit, és azokat a proliferációs markereket, amelyek immunhisztokémiával jelenleg kimutathatók.

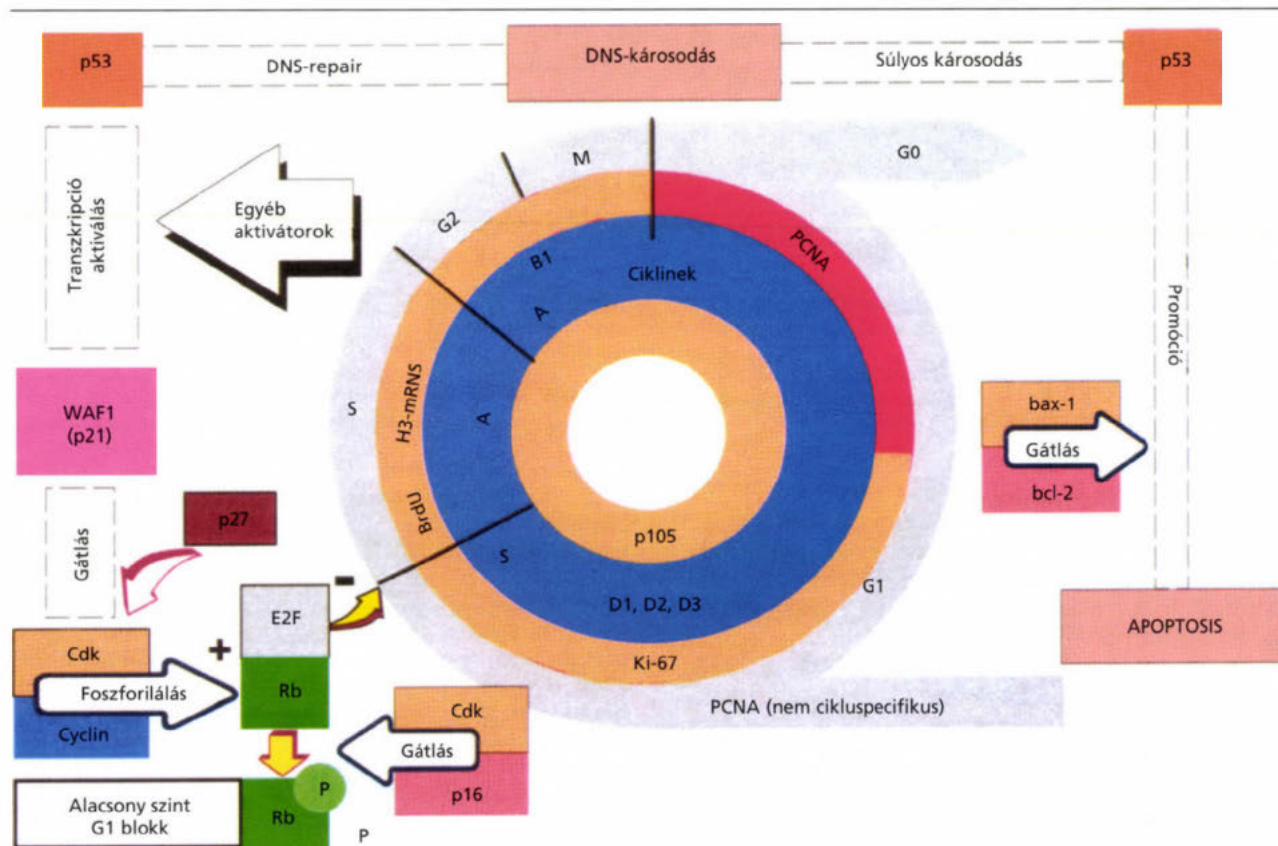
### A mitózis kontrollpontjának fehérjei

A sejtciklus szabályozásának két nagyon fontos kontrollpontja ismeretes (32). Az egyik a G<sub>1</sub>-S átmenet, ekkor dől el, hogy a DNS-replikáció megkezdődik. E folyamatok történéseiért a Cdk enzimek felelősek, amelyek aktivitását a ciklinek szabályozzák az által, hogy koncentrációjuk a sejtciklus folyamán emelkedik és süllyed. A másik kontrollpont a mitózis kezdete, amelynek szabályozást a mitózis kontrollpont fehérjék végzik.

A mitózis (oszlási orsó) kontrollpont fehérjék a kinetochort ellenőrzik, melynek fehérjei a centromer DNS-en állnak össze, és a kromoszómákat hozzákapcsolják az oszlási orsó mikrotubulusaihoz. Minden kromoszóma csak egy funkcionáló kinetochorral rendelkezik. Öt kontrollpont gén ismert: Mad1, 2, 3, Bub1 és Bub3. Ezek a gének mindegyik élőlényben, így az emberben is egyetlen kópiával rendelkeznek. A kontrollpont fehérjék és működésük kevésbé változott az evolúció során. Két kontrollpont gén (Mad3 és Bub1) mutációja kromoszómális instabilitással jár, ami általánosan jellemző az emberi rosszindulatú daganatokra (6).

### A sejtosztódást szabályozás patológiai vonatkozásai

A sejtciklus-szabályozás zavara leginkább daganatos folyamatokra jellemző. Kísérletes és epidemiológiai



**2. ábra:** A sejtciklus szabályozás modellje és a sejtciklus-paraméterek meghatározására szolgáló proliferációs markerek  
 Cdk = ciklinfüggő proteinkináz; Waf1 (p21) = a Cdk-aktivitást szabályozó gén; E2F = (E2F-1), regulátor fehérje, amely elősegíti a belépést a S-fázisba; ciklinek (D1, D2, D3, A, B1, B2, E) = sejtosztódást szabályozó fehérjék; Rb = retinoblastoma tumorsuppresszor gén fehérje; p16 és p27 = sejtproliferációt gátló „mitózis inhibitor” fehérjék; p105 = az RNS-transzportban szerepet játszó, sejtosztódást szabályozó fehérje; H3 = hiszton-3, az mRNS expressziója S-fázis-specifikus; PCNA = proliferating cell nuclear antigen; Ki67 = a ciklusban lévő sejtek nukleáris fehérjéje; p53 = a genom épségét fenntartó tumorsuppresszor gén; BrdU=bróm-dezoxiuridin, timinanalóg a DNS-szintézisben; bax-1 és bcl-2 = azonos fehérjecsaláddhoz tartozó, rokon szerkezetű, apoptosist gátló szabályozó fehérjék

adatok bizonyítják, hogy a rák kialakulásához egyre szaporodó molekuláris események vezetnek. Valamennyi protoonkogén és tumorszupresszor gén mutációjának hatása végső soron egy olyan közös biokémiai folyamatba torkollik, amely a sejtnövekedés és -differenciáció szabályozásáért, vagyis a sejtciklus kontrolljáért felelős. A sejtproliferáció szabályozásának vizsgálata tehát alapvetően fontos a daganatok biológiai viselkedésének megértéséhez.

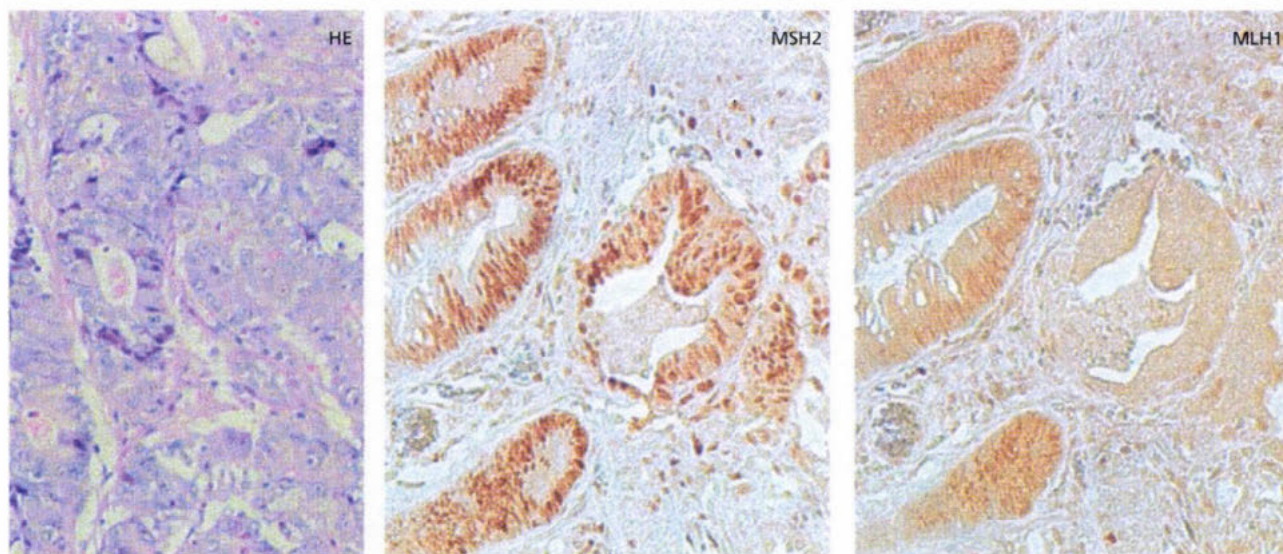
A p53 gén mutációjával összefüggő kóros p53 fehérje expresszió általános jelenség emberi daganatokban, ugyanakkor a különféle tumorok egymástól jelentősen eltérő gyakorisággal mutatható ki. Izolált p53 pozitív sejtek előfordulása daganatos és nem daganatos szövetekben valószínűleg nem azt jelenti, hogy ezekben a sejtekben megjelent volna a p53 gén mutációja, inkább az érintett sejtek védekező rendszerének normális választást jelzi, amelyet különböző eredetű DNS-károsodás váltott ki. Ugyanez a DNS-javító mechanizmus működik sugárkezelés hatására is, mert kezelés után hosszú ideig minden sejt (az ép szöveti sejtek is!) immunhisztokémiai p53 pozitivitást mutatnak (31). Ezt a jelenséget fel lehet használni a posztirradiációs atípiá valódi dysplasiától való elkülönítésére. Ha a p53 gén mutációja a daganat kialakulásában szerepet játszik, akkor a kóros fehérje monoklonálisan minden tumorsejtben megtalálható. Kóros p53 fehérje expressziót leggyakrabban kissejtes tüdőrákban és szájüregi, garat-, valamint nyelöcsődaganatokban tudunk megfigyelni, tehát azokban a lokalizációkban, amelyekben a nyálkahártyaszövetek leginkább érintkezhetnek környezeti carcinogénnel.

Olyan szövetekből kiinduló daganatokban, amelyek kevésbé vagy egyáltalán nincsenek közvetlen külső carcinogén hatásnak kitéve, a p53 pozitivitás sokkal ritkább (2. táblázat).

**2. táblázat:** Kóros p53 fehérje expressio gyakorisága 226 betegből származó, összesen 417 primer és recidív rosszindulatú daganatban

Daganatok	Pozitív/Összes	%
Kissejtes tüdőrák	14/15	90
Laphámcarcinoma		
szájüreg, garat, nyelv	37/46	82
nyelöcső	25/42	59
Adenocarcinoma		
gyomor	11/33	33
colon, rectum	20/70	27
nem mucinosus	33/78	42
mucinosus	0/25	0
Pajzsmirigy-carcinoma		
anaplasticus	3/10	30
papillaris	0/16	0
Lágyrészsarcoma		
malignus epithelioid		
schwannoma	22/67	33
egyéb sarcoma	2/15	13

A gastrointestinalis tractus egyes daganataiban szintén gyakori a p53 gén károsodása. Az ilyen tumorok rendszerint aneuploidok és gyakran koexpresszálják a kóros c-erb-B2 onkogén fehérjét. A gastrointestinalis tumorok egy másik csoportjában kóros p53 fehérjét nem lehet kimutatni. A p53 negatív tumorok egyik fajtájára jellemző, hogy diploidok vagy közel diploidok, kóros mennyiségű c-erb-B2 fehérjét nem termelnek, mucinosus vagy differenciálatlan carcinomák, microsatelliten instabilitást mutatnak és sokszor a tumorsejtek között sajátos lymphocytás beszűrődés látható. Ezek a daganatok nem polypusrák szekvencia révén, hanem ettől teljesen eltérő módon keletkeznek és kialakulásuk összefügg a DNS hibajavító gének (leginkább az MLH1 vagy az MSH2) örökletes vagy szerzett károsodásával (3. ábra).



**3. ábra:** Lynch-szindrómás családból származó nő jobb colonfélben elhelyezkedő tumora. Az első (HE) kép rosszul differenciált adenocarcinómát mutat. A 2. és 3. képen három nem daganatos vastagbélnyálkahártya-mirigy cryptarégiója és mellettük carcinomás mirigyek MSH2, illetve MLH1 fehérje immunhisztokémiai képe látható. Az MSH2 reakció az ép és daganatos mirigyekben erős sejtmagra lokalizált pozitív szignált mutat, ami mindkét alléllélekre utal. Az MLH1 egyik allélja veleszületetten károsodott, ezért az ép mirigyekben is halványabb a pozitív reakció. A daganatban a gén másik allélja is károsodott, ezért nincs pozitív reakció.

A ciklinek csaknem biztosan involváltak többféle tumor kialakulásában is. Ciklin D1 génamplifikáció és/vagy fokozott expresszió volt kimutatható az esetek 15–50%-ában a fej-nyak régió, a nyelőcső, az anus, a tüdő, a húgyhólyag, a cervix és a vulva lap-hámcarcinomáiban, emlőrákban, mellékpajzsmirigyadenomában, köpenysejtes lymphomában, multiplex lymphomatosus polyposisban (2, 27). A ciklin D1 amplifikációja megemelkedett proliferációs aktivitással, fokozott recidívakészséggel, megnövekedett áttétképző hajlammal és összességében agresszív biológiai viselkedéssel függhet össze. A G<sub>1</sub>/S átmenetet szabályozó ciklin E kóros expresszióját is megtalálták tüdő-, emlő- és egyéb gyakori rákokban.

A ciklinekkel együttműködő proteinkináz molekulák génmutáció okozta elváltozásai szintén befolyásolják a carcinogenesis folyamatát. A 12. kromoszómára lokalizált Cdk4 a ciklin D1, D2, D3-mal képez komplexet, de a „transforming growth factor beta” (TGFβ) is rajta keresztül fejt ki növekedésgátló hatását. A Cdk4 gén mutációja tehát felboríthatja a sejt egész növekedési kontrollját (18). Valóban Cdk4 génamplifikációt és a fehérje fokozott expresszióját sikerült kimutatni bizonyos tumorokban. A p21 fehérjét kódoló WAF1 (Cip1) gén a Cdk-aktivitás gátlásával fontos szabályozó szerepet tölt be (15), ezért károsodása szintén a sejtproliferáció zavarához és kontrollálatlan sejtosztódáshoz vezet.

## A humán genom és a rák

Az élet folyamán az emberi sejt DNS-készletét számos mutagén hatás éri. A rákot okozó mutációk a kódoló régióban halmozódnak. A génkárosodások különböző típusúak lehetnek, úgymint nagy vagy kis inszerciók és delécioók, bázisszubsztitúciók, génamplifikációk, génátrendeződések vagy epigenetikus változások, pl. a hiper- vagy hipometiláció. Mindezen génkárosodások az érintett sejtek DNS-készletében mindössze hajszálnyival változást okoznak, mégis kiváltják a sejtosztódás zavarát, ami újabb mutációkhoz vezethet. Az egyik ilyen szomatikus mutáció megváltoztatja egy kritikus gén funkcióját növekedési előnyt biztosítva a sejtnek, amiből egy új klón alakul ki. További mutációk releváns génekben és az érintett sejtek klonális túlnövekedésének fennmaradása azt eredményezi, hogy a korlátlanul növekvő sejtek beszűrnek a környező szöveteket és áttéteket képeznek. A rákkutatás és molekuláris diagnosztika egyik legfontosabb célja olyan géneket találni, amelyek daganatot okoznak, és amelyek működését befolyásolva a daganatok meggyógyíthatók.

A daganatokban a genom összetétele olyan jelentősen megváltozik, hogy azt a HGP adataiból levezetni nem lehet. A „Cancer Genome Anatomy projekt” éppen azért jött létre, hogy adatokat gyűjtsön a daganatsejtek genomjának szerkezetéről (13). Ezen Project keretében 29 tumorsuppresszor gént (recesszív onkogént) és több mint 100 domináns onkogént azonosítottak (13). A rákgének strukturális és funkcionális különbözősége szembevetendő. Az ismert recesszív onkogének szekvenciái alig hasonlítanak egymáshoz, és fehérjéiknek is eltérő biológiai funkciójuk van. Ugyanakkor jelentős rákkal összefüggő

gének közeli rokonairól (pl. p73 és p63 gének, amelyek a TP53 gén rokonai) nem ismert, hogy károsodásnak tumorokban.

A daganatsejtgenom instabilitására a génamplifikációk előfordulása is utal. Az onkogénamplifikáció vizsgálata nagyon fontos prognosztikai paraméter, ami befolyásolja a választandó daganatellenes kezelés típusát. Magyarországon jelenleg két daganatféléseben, neuroblastomában az N-myc, emlőrákban a c-erb-B2 vagy másképpen HER2/neu onkogén amplifikációját meg kell határozni, és a választandó kezelést e vizsgálatok eredményétől kell függővé tenni. E mellett a kóros c-kit fehérje jelenlétének vagy a gén mutációjának kimutatása gastrointestinalis stromalis tumorban esetleg melanomában szintén terápiás jelentőségű.

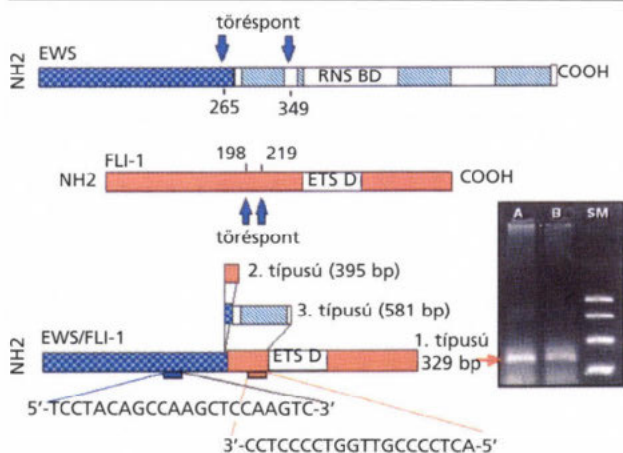
Az N-myc amplifikációt a tumorszövetből izolált DNS-mintából szemikvantitatív és kvantitatív PCR-eljárással is vizsgáltuk (25, 26). A kvantitatív analízis LightCycler (Roche) készülékben ismert kópiaszámú kontroll mintával összehasonlítva történik. Összesen 21 neuroblastomából 11-ben az N-myc gén nem volt amplifikált, 6 tumor 10-nél kevesebb, 4 tumor 10-nél több kópia N-myc gént tartalmazott. Egy esetben 400-szoros génamplifikációt találtunk. A HER2/neu kópiaszámának meghatározására általánosan a fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) technikát használják, ami munkaigényes, módszertanilag kényes eljárás, és néha csak körülbelüli kópiaszámot lehet megadni. Kvantitatív PCR-módszert és „HER2/neu DNA Quantification Kit”-et (23) használva 7 emlőrákból 1-ben találtunk HER2/neu amplifikációt. A kvantitatív PCR még nem elterjedt eljárás, de nagy előnye, hogy viszonylag olcsó és gyors (valós idejű) vizsgálat, egy sorozat minta értékelése alig 1 óra alatt megtörténhet, kevés daganatsejtből, akár citológiai anyagból izolált DNS is elegendő és pontos kópiaszám-meghatározás lehetséges. Várhatóan ez a módszer válik a későbbiekben rutinszerű eljárásá.

Az ismétlődő szekvenciáknak az is a jelentősége, hogy elősegítik a rekurrens kromoszomális strukturális génátrendeződéseket, amelyek daganatos betegségekkel függenek össze. Ilyen típusú elváltozások gyakoriak lymphomákban, leukaemiákban, lágyszövetű tumorokban és közös (chimeric) transzkripciót eredményeznek, ami a fúziós gének terméke és a résztvevő génekről íródik át a kromoszomális töréspont egyik és másik oldalán. Itt érdekes megjegyezni, hogy a carcinomákat okozó protoonkogének igen kevés kivételtől eltekintve mutációval vagy amplifikációval aktiválódnak onkogénekké, ezzel szemben a lágyszarcomák transzformáló génei rendszerint két korábban meglévő génből génátrendeződéssel újonnan keletkezett fúziós gének. Az onkogenezis génátrendeződés mintája a leggyakoribb tumorfélésegekben, a hámtumorokban tehát igen ritkán figyelhető meg.

Azok a gének, amelyeket mint daganatokozó fúziós géneket megtaláltak, egymástól normális körülmények között igen távol helyezkednek el. A SAGE adatbázis adatait használva azt figyeltük meg, hogy ezek önmagukban többféle ép és carcinomás szövetben kifejeződnek ugyan, de mesenchymalis szövetekben vagy lágyszövetű tumorokban soha, és ilyen formán önmagukban nem is tekinthetők daganatokozó



géneknek. A fúziós gén úgy keletkezik, hogy azt felépítő mindkét gén ismeretlen hatásra eltörik, egy részük elvész, más részük egymással összekapcsolódik. A törések mindig ugyanazon a génszakaszon következnek be, és mindig ugyanazon részletük kapcsolódik össze a másik gén meghatározott részével. A fent vázolt génátrendeződések kialakulását, mint említettük, az ismétlődő szekvenciák közelsége elősegíti. A különféle lágyrészdaganatokat előidéző fúziós gének annyira jellemzőek az adott tumorra, hogy kimutatásuk patológiai diagnosztikai értékű. A fúziós gének kimutatásának elvét a 4. ábrán mutatjuk be.



**4. ábra:** Az EWS-Fli1 fúziós gén kimutatásának elve perifériás neuroectodermális tumorban (PNET). Ha az ábrán látható primereket használjuk, az inszerció típusának megfelelően háromféle amplifikált fragmenthossz figyelhető meg. Leggyakoribb az 1. típusú inszerciónak megfelelő 329 bp fragment, ez látható a gélképen is, amelyen az A és B csík két különböző PNET-ből nyert azonos típusú pozitív reakció (SM = molekulahossz marker; B = binding; D = domén)

A retroperitonealis elhelyezkedésű kis kereksejtes Homer–Wright-rozettákat is tartalmazó differenciálatlan tumorszövetből RNS-t izoláltunk, majd az RNS-t „reverz transzkriptáz” (RT) PCR-módszerrel cDNS-re írtuk át és megsokszoroztuk. A fúziós gén kimutatására specifikus PCR-primereket használtunk, amelyek a 4. ábrán látható módon illeszkednek az EWS és Fli1 génekhez. Ha nincs génátrendeződés, a két gén egymástól nagyon távol van, ezért PCR-rel nincs amplifikációs reakció. Génátrendeződés esetén viszont a PCR-ciklusok végén jellegzetes hosszúságú DNS-fragmentumot kapunk. Az EWS és az Fli1 génben lehetséges több töréspont miatt háromféle génfúzió alakulhat ki (11), és ennek megfelelően háromféle hosszúságú PCR-termék jelenhet meg. Jelen esetben az ábrán látható primereket használva a leggyakoribb 1. típusú inszerciónak megfelelő 329 bp hosszú terméket kaptunk, ami a gélképen az A csíknak felel meg. Az EWS-Fli1 génátrendeződés primitív neuroectodermális tumorra (PNET) jellemző. A B csík egy másik PNET tumorból nyert azonos típusú pozitív reakció.

Elsősorban a daganatok, de más betegségek vizsgálatára a legújabbban ún. „szöveti chip” és „DNS microarray” technikák kerültek kifejlesztésre (30). A szöveti chip eljárás lényege, hogy egyetlen tárgylemezre számos 1–3 mm átmérőjű különböző eredetű

szövetmetszet kerül elhelyezésre, amelyeket egyszerre lehet immunhisztokémiai módszerekkel vizsgálni. Az eljárás valamilyen géntermék (fehérje) különböző ép és kóros szövetekben történő kifejeződésének vizsgálatára való, és elsősorban az immunhisztokémiai reagensek diagnosztikai értékének meghatározására használjuk. Magyarországon ezt az eljárást Szekeres és munkatársai vezették be (személyes közlés). A DNS microarray módszer a különféle elváltozások genetikai eltéréseinek vagy expressziós profiljának kimutatására szolgál, rohamosan fejlődik, számos változata kerül közlésre és az eredmények kiértékelése komoly molekuláris biológiai tapasztalatok mellett statisztikai eljárások alkalmazását is igényli. A technika különféle változatait ezen a helyen részletesen ismertetni nem lehet. Itt csak annyit jegyzek meg, hogy az eljárás a „dot blot” technikából fejlődött ki, és lényege, hogy egy szövettani tárgylemez nagyságú üveglemezre néhány tíztől akár hatezernyi apró csepp formájában PCR-rel felszaporított ismert DNS- vagy cDNS-szakaszokat vagy szintetikus oligonukleotid szekvenciákat egy erre a célra kifejlesztett készülék segítségével megfelelően pozícionálva felviszünk. A vizsgálni kívánt elváltozásból izolált és fluoreszcens jelzéssel ellátott DNS- vagy RNS-mintákat ráhibridizáljuk a DNS chipre, amelyek a nekik megfelelő gének megfelelő szakaszaihoz kötődnek, és a fluoreszcens jelzés miatt a bekötődés mintája egy másik készülék segítségével leolvasható. Ilyen módon megállapítható az elváltozás ép vagy kóros génműködése, ennek jellege, illetve az is, hogy az adott elváltozás várhatóan rezisztens vagy érzékeny-e egy tervezett (pl. cytostaticus) kezelésre. A DNS microarray technológiát a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Rákkutató Intézetében, valamint az Országos Onkológiai Intézetben a Széchenyi pályázattal elnyert kutatási program keretében kezdik alkalmazni.

## Konklúziók

A humán genom megismerésének és a további tudományos kutatásnak mélyreható és hosszú időre szóló következményei lesznek az orvostudományban, mert az a betegségek molekuláris mechanizmusának tisztázásához vezet, elősegíti számos eset racionális diagnosztikáját és a molekuláris folyamatokra alapozott terápiáját. Ez az az új realitás, amihez a patológiának is alkalmazkodnia kell. A patológusok közvéleményének jelenlegi állásfoglalása szerint a patológus illetékes minden eltávolított szövet, citológiai vagy egyéb sejttartalmú minta molekuláris vizsgálatára, értékelésére és szokásos módon történő leletbe foglalására. Ebben a munkában segítséget kapnak biológusoktól, akik közreműködnek a diagnosztikában, erről írásos vizsgálati eredményeket állítanak elő, de klinikai leletet nem adnak. Az összes tudásbeli, technikai és jogi körülményt figyelembe véve a molekuláris patológiai diagnosztika jelenlegi kritériumai a következők:

1. Akkor kell használni, ha a klasszikus morfológiai eljárások nem vezetnek megfelelő eredményre.

2. Véglegesen meghatározott, specifikus génelváltozásokat lehet diagnosztikus célra felhasználni.

3. Csak nagyon kipróbált és bevált standard eljárásokat szabad alkalmazni megfelelő negatív és pozitív kontrollok mellett.

4. Az eredményeknek korrelálni kell a morfológiai képpel, az immunhisztokémiai profillal és a klinikai adatokkal.

5. Az eredményeket mindig tudni kell megfelelően értékelni és az értékelést a leletbe bele kell foglalni.

6. Figyelni kell az etikai vonatkozásokra.

A munka a T30805 számú OTKA és 44/2000 számú ETT, valamint az NKFP 1/048 Széchenyi Pályázat támogatásával készült.

**IRODALOM:** 1. *Aach, J., Bulyk, M. L., Church, G. M. és mtsai:* Computational comparison of two draft sequences of the human genome. *Nature*, 2001, 409, 856-859. – 2. *Adelaide, J., Monges, G., Derderian, C. és mtsai:* Oesophageal cancer and amplification of the human cyclin D gene CCND1/PRAD1. *Br. J. Cancer*, 1995, 7, 64-68. – 3. *Baltimore, D.:* Our genome unveiled. *Nature*, 2001, 409, 814-816. – 4. *Bickeboller, H., Campion, D., Brice, A. és mtsai:* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 439-446. – 5. *Byers, P. H.:* Molecular genetic pathology. Coming of age in the molecular world. *J. Molec. Diagn.*, 1999, 1, 3-4. – 6. *Cahill, D. P., Lengauer, Ch., Yu, J. és mtsai:* Mutation of mitotic checkpoint genes in human cancer. *Nature*, 1998, 393, 300-303. – 7. *Chakravarti, A.:* Single nucleotide polymorphism to a future of genetic medicine. *Nature*, 2001, 409, 822-823. – 8. *Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J. és mtsai:* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261, 921-923. – 9. *Cruz-Sanchez, F. F., Durany, N., Thome, J. és mtsai:* Correlation between Apolipoprotein-E polymorphism and Alzheimer's disease pathology. *J. Alzheimers Dis.*, 2000, 2, 223-229. – 10. *Deary, J. J., Whiteman, M. C., Pattie, A. és mtsai:* Cognitive change and the APOE 4 allele. *Nature*, 2002, 418, 932. – 11. *Delattre, O., Zucman, J., Plougastel, B. és mtsai:* Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*, 1992, 359, 162-165. – 12. *Friedman, G., From, P., Szabon, L. és mtsai:* Apolipoprotein E epsilon-4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology*, 1999, 52, 244-248. – 13. *Futreal, P.A., Kasprzyk, A., Birney, E. és mtsai:* Cancer and genomics. *Nature*, 2001, 409, 850-852. – 14. *Gregg, R. E., Zech, L. A., Schaefer, E. J. és mtsai:* Type III hyperlipoproteinaemia: defective metabolism of an abnormal apolipoprotein E. *Science*, 1981, 211, 584-586. – 15. *Harper, J. W., Adami, G. R., Wei, N. és mtsai:* The p21 cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1-cyclin-dependent kinases. *Cell*, 1993, 75, 805-816. – 16. *Hart, T. C., Kornman, K. S.:* Genetic factors in the

pathogenesis of periodontitis. *Periodontol.*, 2000, 14, 202-215. – 17. *Hazzard, W. R., Warnick, G. R., Utermann, G. és mtsai:* Genetic transmission of isopropylprotein E phenotypes in a large kindred: relationship to dysbetalipoproteinemia and hyperlipidemia. *Metabolism*, 1981, 30, 79-88. – 18. *Hunter, T.:* Braking the cycle. *Cell*, 1993, 75, 839-841. – 19. *International Human Genome Sequencing Consortium:* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409, 860-921. – 20. *The International SMP Map Working Group:* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 2001, 409, 928-933. – 21. *Jimenez-Sanchez, G., Childs, B., Valle, D.:* Human disease genes. *Nature*, 2001, 409, 853-855. – 22. *Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y. és mtsai:* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 1997, 24, 72-77. – 23. *LightCycler – HER2/neu DNA Quantification Kit (Roche).* PCR kit for the quantitative detection of DNA encoding for human HER2/neu in research samples using the LightCycler instrument. *Instruction Manual, Version 1, December 2000.* – 24. *Mahley, R. W.:* Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology (Review). *Science*, 1988, 240, 622-630. – 25. *Melegh Zs., Bálint I., Nagy K. és mtsai:* N-myc amplifikáció vizsgálata neuroblastomában PCR alapú módszerekkel. *Magyar Oncol.*, 2002, 46, 43-48. – 26. *Melegh, Zs., Bálint, I., Nagy, K. és mtsai:* Detection of N-myc gene amplification in neuroblastoma by comparative, in situ and real-time polymerase chain reaction. *Pediatric Pathol. Molec. Med.*, 2003, 22, 1-10. – 27. *Motokura, T., Arnold, A.:* Cyclin D and oncogenesis. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 3, 5-10. – 28. *Nicklin, M. J., Barton, J. L., Nguyen, M. és mtsai:* A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics*, 2002, 79, 718-725. – 29. *Rall, S. C., Jr., Weisgraber, K. H., Innerarity, T. L. és mtsai:* Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1982, 79, 4696-4700. – 30. *Rampall, J. B. (Szerk.):* DNA arrays. *Methods and protocols.* Human Press Inc. Totowa, New Jersey, 2001. – 31. *Saját nem közölt megfigyelés.* – 32. *Steel, M.:* Cyclins and cancer: wheels within wheels. *Lancet*, 1994, 343, 931-932. – 33. *Strittmatter, W. J., Roses, A. D.:* Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1995, 92, 4725-4727. – 34. *Talbot, C., Lendon, C., Craddock, N. és mtsai:* Protection against Alzheimer's disease with apoE epsilon-2. (Letter) *Lancet*, 1994, 343, 1432-1433. – 35. *Utermann, G., Langenbeck, U., Beisiegel, U. és mtsai:* Genetics of the apolipoprotein E system in man. *Am. J. Hum. Genet.*, 1980, 32, 339-347. – 36. *Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. és 271 mtsai:* The sequence of the human genome. *Science*, 2001, 291, 1304-1351. – 37. *Weisgraber, K. H., Innerarity, T. L., Mahley, R. W.:* Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 2518-2521. – 38. *Wittwer, C. T., Ririe, K. M., Andrew, R. V. és mtsai:* The LightCycler™: A micro-volume multisample fluorimeter with rapid temperature control. *BioTechniques*, 1997, 22, 176-181. – 39. *Yip, A. G., Brayne, C., Easton, D. és mtsai:* Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, 639-643.

(Szentirmay Zoltán dr., Budapest, Ráth György u. 7-9. 1122)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2004-re mi várható.

Látogassa folyamatosan a

[www.medicina-kiado.hu](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.

# ATP7B génmutációk magyarországi Wilson-kóros betegekben.

## Esetismertetések a betegség változatos klinikai megjelenésének bemutatására

Folhoffer Anikó dr.<sup>1</sup>, Horváth Andrea dr.<sup>1</sup>, Hegedűs Dalma dr.<sup>1</sup>, Firneisz Gábor dr.<sup>1</sup>, Dunkel Kinga dr.<sup>1</sup>, Willheim Claudia dr.<sup>2</sup>, Ferenci Péter dr.<sup>2</sup>, Szőnyi László dr.<sup>3</sup>, Abonyi Margit dr.<sup>1</sup>, Lakatos Péter László dr.<sup>1</sup> és Szalay Ferenc dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Farsang Csaba dr.)<sup>1</sup>

Medizinische Klinik IV. Universität Wien (igazgató: Alfred Gangl dr.)<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)<sup>3</sup>

A szerzők az ATP7B gén mutációit vizsgálták 70 magyarországi Wilson-kóros betegben. Összesen 11 különböző mutációt találtak. Adataik szerint más közép- és kelet-európai országhoz hasonlóan Magyarországon is leggyakoribb a H1069Q mutáció, amit polimeráz láncreakció módszerrel a betegek kétharmadában (51/70 = 73%) mutattak ki. Szekvenálással további 10 mutációt azonosítottunk: P767P-fs, R778G, K844K-fs, I857T, R969Q, T977M, E1064K, M769L, Y715H, P1273S. Az utóbbi három mutációt eddig még nem írták le. A 11 mutáció között öt olyan volt, amelyeket eddig csak török, olasz vagy albán betegben írtak le. Lehetséges, hogy e mutációk magyarországi jelenléte a 150 éves török megszállás genetikai következménye. Genotípus-fenotípus vizsgálataik szerint a H1069Q homozigóta betegekben gyakoribb a Kayser-Fleischer-gyűrű (10/12 = 83%), és az ilyen betegek életkora a diagnózis idején magasabb (30,5 év), mint a H1069Q compound heterozygota (21,3 év) vagy negatív betegeké (21,1 év). A betegség változatos klinikai megjelenését esetek példáival mutatják be, amelyek üzenete hasznos a gyakorlat számára. Az ATP7B génmutációk kimutatása különösen fontos az index beteg testvérei esetében. Ha mindkét allél hibája kimutatható, akkor az tünetmentesség esetén is Wilson-betegséget bizonyít, és a kezeléssel a betegség klinikai manifesztációja megelőzhető.

**Kulcsszavak:** Wilson-kór, ATP7B gén, mutációk, genotípus-fenotípus vizsgálat

**ATP7B gene mutations in Hungarian patients with Wilson disease. Diverse clinical presentations of the disease.** ATP7B gene mutations were examined in 70 Wilson patients from Hungary. 11 different mutations were found. In Hungary, similarly to other Central-Eastern European countries, the H1069Q was the most frequent mutation, detected in 51 patients (73%) by semi-nested polymerase chain reaction (PCR) based restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay. 10 further mutations have been found by sequencing as follows: P767P-fs, R778G, K844K-fs, I857T, R969Q, T977M, E1064K, M769L, Y715H and P1273S. These latter three mutations have not been described before. Among the 11 mutations there are five, which have been published only in patients of Turkish, Italian or Albanian origin. It might be the genetic consequence of the 150 years long occupation of Hungary in the 16<sup>th</sup> and 17<sup>th</sup> century by Turks. The genotype-phenotype analysis showed that the Kayser-Fleischer ring was more frequent (10/12 = 83%), and the age at the diagnosis was higher in H1069Q homozygous patients than in compound heterozygous or negative patients. Diverse clinical presentation of the disease was demonstrated by case reports giving messages for the practitioners. The gene mutation analysis is of particular importance in siblings of the index patient, since the detection of two mutant alleles confirm the diagnosis of the disease even in absence of symptoms. The clinical manifestation of the disease can be preceded by the treatment.

**Key words:** Wilson disease, ATP7B gene, genotype-phenotype analysis

**Rövidítések:** WD = Wilson-kór; ATP7B = a Wilson-kór génje, amely egy P típusú ATP-áz proteint kódol; H1069Q = az 1069. pozícióban hisztidin-glutamin cserét okozó mutáció; PCR = polimeráz láncreakció; RFLP = restrikciós fragment hossz polimorfizmus

A Wilson-kórt az ATP7B gén mutációja okozza, ami autoszomális recesszív úton öröklődik, és kóros rézfelhalmozódással jár. Az ATP7B réztranszportáló protein kóros működése miatt a réz epeúti kiválaszt-

tása akadályozott, ezért az a májban, az agyban, a corneában és más szövetekben (szív, vese, izom) toxikus mértékben halmozódik fel. A betegség viszonylag ritka (2, 6, 9), de a jelentősége nagy, mert súlyos következményekkel jár, ugyanakkor hatékonyan kezelhető. Leggyakrabban hepatológiai és/vagy neurológiai tünetek formájában jelenik meg. A genetikai diagnosztika fejlődése lehetővé tette, hogy a kezelés már a tünetmentes időszakban megkezdődhessen, és ezáltal a szövetek károsodása megelőzhető. A betegségről az Orvosi Hetilap előző számában Szalay Ferenc írt összefoglaló közleményt (23).

Munkacsoportunk külföldi fórumokon már beszámolt magyarországi betegek génmutációiról (8, 22). Azóta az ismert és vizsgált betegek száma tovább nőtt, és új mutációkat is kimutattunk, ezért ismertetjük most eredményeinket hazai folyóiratban. Beszámolunk az ATP7B gén mutációinak magyarországi előfordulásáról és klinikai esetek ismertetésével mutatjuk be, hogy milyen változatos formában jelentkezhet a betegség.

A Wilson-kór génje (ATP7B) a 13. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el, és egy P típusú réztranszportáló ATP-áz fehérjét kódol (18). A WD gén nagyfokú homológiát mutat a Menkes-kór génjével, ami a rézanyagcsere egy másik betegsége (1, 24, 26). A P típusú, nehézfémtranszportban részt vevő ATP-ázokra jellemző homológ szerkezeti elemek ott is megtalálhatók, de a klinikai kép egészen más. Az ATP7B gén főként a májban expresszálódik, de kisebb mértékben a vesében, az agyban és a placentában is. A mintegy 100 kb-nyi DNS-régió 21 exont tartalmaz, az általa kódolt fehérje 1465 aminosavból áll. A protein 6 N-terminális rézkötő domént, egy ATP-kötő domént, egy transzmembrán kationcsatornát, egy foszforilációs régiót és egy transzdukciós domént tartalmaz, ami az ATP-hidrolízis energiáját kationtranszportra fordítja, valamint 8 hidrofób régiót. A rézkötés cisztein révén történik (19).

Az ATP7B génnek több mint 200 mutációja ismert (12). A legtöbb mutáció csak néhány index betegben (akin a betegség tünetei először jelentkeznek) és családjában fordul elő. Az észak-, kelet- és közép-európai Wilson-betegekben a 14-es exonon található H1069Q pontmutáció a leggyakoribb (4, 10, 14, 25). Itt a 3207. helyen lévő citozin → adenin transzverzióval járó missense mutáció miatt az 1069. pozícióban lévő hisztidin helyett glutamin épül be az ATP-kötő domén SEHPL régiójába, ami miatt nem jön létre az ATP kötése, s ezáltal károsodik a molekula működése. Amennyiben a betegben ez a meglehetősen ősiinek tartott mutáció van jelen, akkor még kimutatható reziduális ATP7B-működés, más mutációk esetén azonban ez teljesen hiányozhat (19).

Viszonylag gyakoriak a 8. exon mutációi is, amelyeket az európai Wilson-kórosok 10%-a, a japán betegek több mint 30%-a hordoz (15). Ezek a mutációk a 2-es, 3-as és 4-es transzmembrán régiókat érintik. A betegek további 5%-ában figyelhető meg a 3400delC mutáció (15-ös exon). Ebben a mutációban nem a réz, hanem az ATP-kötő régió érintett.

Korábbi munkánkban a H1069Q mutációt a betegek 62%-ában mutattuk ki (8). Több beteget vizsgál-

va e mutáció előfordulását még gyakoribbnak találtuk, és további exonok analizálásával számos új mutációt, közöttük három eddig még nem ismertet találtunk a magyarországi betegekben.

## Betegek és módszerek

70 Wilson-kóros beteget vizsgáltunk, 61 családból. A betegek száma azért nagyobb a családokénál, mert néhány családban több beteg is volt. A 35 férfi és 35 nőbeteg átlagos életkora a diagnózis felállításakor  $22,8 \pm 9,9$  év volt. A diagnózist a hepatológiai, neuropszichiátriai tünetek, az alacsony szérum cöroloplazmin-szint ( $< 0,2$  g/l), az emelkedett vizeletréz-kiválasztás ( $> 100$   $\mu$ g/24 h) és/vagy a pozitív D-penicillamin-teszt ( $> 1500$   $\mu$ g), valamint a Kayser-Fleischer-gyűrű jelenléte alapján állítottuk fel. A diagnózis felállításakor a nemzetközi konszenzuskonferencia alapján elfogadott, 2003-ban publikált pontrendszert és ajánlásokat vettük figyelembe (5, 20, 23).

### H1069Q mutáció kimutatása

Ezt a mutációt alvadásgátolt perifériás vénás vérből izolált DNS-mintából (Nucleospin Blood QuickPure, Macherey-Nagel GmbH, Düren, Germany), semi-nested PCR-on alapuló RFLP-módszerrel vizsgáltuk (6). Az első PCR során a Wilson-kór génjének 14-es exonját amplifikáltuk. Ehhez 100–200 ng genomiális DNS-t, a 3348-as (forward) és a 3349-es (reverse) intronikus primereket használtuk (In vitro Gen., IDT, Coralville, IA, USA). Az így kapott 337 bázispár hosszúságú termék szolgálta mintaként a második PCR során, melyben hasítási helyet hoztunk létre a vad típusú DNS-en, de nem a mutációt tartalmazó kromoszómán. Itt a Mut1069 primert és a 3348 intronikus primert használtuk. A semi-nested PCR-reakciók után a második PCR-terméken specifikus hasítást végeztünk *BsiHKA I* nevű restrikciós endonukleáz enzimmel (New England Biolabs, London, UK). A reakcióban csak a vad allél hasítása történt, melynek eredményeként kétféle – 110 és 131 bázispár hosszúságú – DNS-szakasz keletkezett. E két különböző nagyságú DNS-szakaszt elektroforézis segítségével 9%-os nem denaturáló poliakrilamid gélen választottuk szét. Ezt követően a DNS-t etidium-bromiddal festettük, majd UV fényű transzillumináció alatt értékeltük az eredményt.

### További mutációk kimutatása szekvenálással

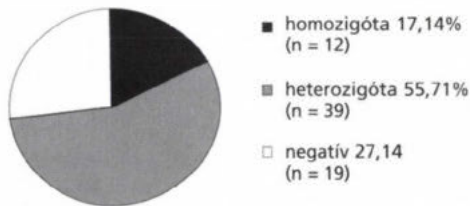
Az izolált DNS-mintákból a 8, 10, 13, 14, 15 és 18 exonok vizsgálatát PCR-amplifikációt követően HPLC-vel és szekvenálással végeztük (polimeráz enzim – AppliAq Gold, PE Biosystems, Foster City, CA, USA; készülék – Gene Amp PCR System 2004, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA). A DNS-mintából először a lehetséges mutációkat vizsgáltuk denaturált HPLC-módszerrel (WAVE, Nucleic Acid fragment analysis systems, Cheshire, UK), majd az eredményt szekvenálással (ABI, Prism 310 Genetic Analyser, Perkin Elmer, Norwalk, USA) erősítettük meg.

### Statistikai módszerek

A Kayser-Fleischer-gyűrű előfordulásának összehasonlítását a H1069Q homozigóta és a többi betegcsoport között  $\chi^2$  próbával, a betegek életkorát a diagnózis felállításakor ugyanezen csoportokban Mann-Whitney-féle U-teszttel végeztük.

## Eredmények

Összesen 11 különböző mutációt találtunk. Korábbi eredményeinket megerősítve a leggyakrabban előforduló mutáció a H1069Q volt, amit 70 beteg közül 51-ben mutattunk ki (73%). Közülük 12 beteg homozigóta, 39 compound heterozigóta volt. 19 beteg negatív volt erre a mutációra nézve (1. ábra). A compound heterozigóta abban különbözik a tünetmentes, klinikailag egészséges heterozygota, úgynevezett hordozó egyéntől, hogy benne a másik allél is hibás, tehát az illető beteg, míg a hordozóban a másik allél normális, s ezért a recesszív tulajdonság nem jut érvényre, a betegség nem manifesztálódik.



1. ábra: A H1069Q mutáció előfordulása magyarországi Wilson-kóros betegekben

Szekvenálással további 10 mutációt találunk, amelyek valamelyikét 17 Wilson-kóros betegben lehetett kimutatni. Ezek a mutációk a 8, 10, 13 14 és 18-as exonon voltak, megoszlásukat az 1. táblázatban tüntettük fel. A 8-as exonon négy, a 10-esen kettő, a 13-ason kettő, a 14 és 18-as exonon egy-egy mutációt mutattunk ki. A 15-ös exonon nem találtunk mutációt. A H1069Q compound heterozigóta bete-

gek közül 10-ben megtaláltuk a másik allél mutációját is, ami a klinikai adatoktól függetlenül bizonyította a betegség fennállását. Ezek a mutációk a következők voltak: K844K-fs (3 beteg), M769L (2 beteg), R969Q (2 beteg), T977M (1 beteg), P1273S (1 beteg) és Y715H (1 beteg). A mutációk megoszlásának érdekessége, hogy a 10-es exonon kimutatott K844K-fs mutáció három testvérben fordult elő, akik mind H1069Q compound heterozigóták voltak, s akiknek a betegségét panaszmentesség, kóros máj adatok, továbbá az idegrendszeri tünetek hiánya jellemezte. A 8-as exonon az M769L mutációt egy másik H1069 compound heterozigóta testvérpárban mutattunk ki.

A H1069Q negatív betegek között 4-ben találtunk legalább egy mutációt. Ezekben a betegekben a T977M, az R778G, a P767P-fs és az I857T mutációkat igazoltuk. Az I857T mutáció homozigóta formában fordult elő.

A felsorolt mutációk között 3 olyan volt, amit eddig még nem írtak le. Ezek az Y715H, a M769L és a P1273S pontmutációk voltak. Az ilyen mutációt hordozó betegek klinikai adataikat tekintve nem különböztek a többi Wilson-kóros betegétől. Megvizsgáltuk a klinikai kép és a mutációk közötti összefüggést, azt hogy a betegség első tünete hány éves korban jelentkezett, kimutatható volt-e a Kayser-Fleischer-gyűrű, hogy a hepatológiai vagy a neuropszichiátriai tünetek domináltak-e. Ilyen genotípus-fenotípus összefüggést csak a H1069Q mutációra pozitív és negatív betegek között lehetett kimutatni.

Azt találtuk, hogy a H1069Q homozigóta betegekben a Kayser-Fleischer-gyűrűt lényegesen gyakrabban lehetett kimutatni ( $10/12 = 83\%$ ), mint a compound heterozigóta ( $12/39 = 54\%$ ), vagy a H1069Q negatív betegekben ( $10/19 = 53\%$ ),  $p < 0,056$  a homozigóta és nem homozigóta betegek között ( $\chi^2$  próba). A homozigóták átlag életkora a diagnózis idején magasabb volt a másik két csoporthoz képest

1. táblázat: Magyarországi Wilson-kóros betegekben talált ATP7B génmutációk lokalizációja a génen (exon, domén), földrajzi előfordulása és a betegség klinikai megjelenésének jellemzői

Exon	Mutáció	Domén	Néprajzi származás/eredet	Megjelenés	KFR	Életkor a dg. idején
8	Y715H	H1069Q		HN	+	10
8	P767P-fs	?		H	-	12
8	M769L	H1069Q	Jap, Ita, Sco, Bri, Alb, Ger, Aut, Rus	HN	+	18
8	R778G	H1069Q		S	+	11
8		?	Tur	HN	+	16
8		H1069Q	Ita, Tur, Alb	H	+	16
10	K844K-fs	H1069Q			-	24
10		H1069Q			+	27
10	I857T	I857T	Ita, Tur	HN	+	43
13	R969Q	H1069Q	Ita, Tur	H	+	10
13	T977M	H1069Q		H	-	18
13		?	Swe	H	-	6
13		H1069Q		HN	+	13
13		E1064K	Tur, Eur	H	-	17
14	E1064K	H1069Q				33
14		H1069Q			+	14
18	P1273S	H1069Q		HN	+	21

Jap = Japán; Ita = Olaszország; Sco = Skócia; Bri = Nagy-Britannia; Alb = Albánia; Ger = Németország; Aut = Ausztria; Rus = Oroszország; Tur = Törökország; Swe = Svédország; Eur = Európa  
H = hepatológiai manifesztáció; N = neurológiai manifesztáció; NH = hepatológiai és neurológiai manifesztáció; KFR = Kayser-Fleischer-gyűrű

(30,5 év versus 21,3 és 21,1 év,  $p < 0,01$  Mann-Whitney-féle U-próba), és közöttük valamivel gyakoribb volt a hepatológiai és neuropszichiátriai tünetek (tremor, ataxia, beszédzavar, járászavar, organikus pszichoszindróma, depresszió) együttes előfordulása.

Az alábbiakban esetek bemutatásával illusztráljuk, hogy a betegség igen változatos tünetekkel kezdődhet, továbbá hogy milyen fontos a kezdeti tünetek helyes értékelése és a testvérek vizsgálata.

## Esetismertetések

*1. eset 13 éves korban kezdődő májbetegség, diagnózis csak 10 évvel később a neurológiai tünetek megjelenésekor.*

A 23 éves férfi neurológiai tünetek, kézremegés, beszédnehezítettség miatt ideggyógyászati osztályra került juvenilis Parkinson-szindróma gyanújával. A korábbi anamnézis újraértékelése, a kóros májadatak alapján került fel a Wilson-kór gyanúja, amit az alacsony cöruoplazmin-szint, a Kayser-Fleischer-gyűrű pozitivitása és a génmutáció-vizsgálat megerősített (H1069Q/T977M compound heterozigóta).

Az eset érdekessége és tanulsága, hogy már 10 évvel korábban is voltak olyan klinikai tünetek, aminek alapján gondolni lehetett volna (és kellett volna) a Wilson-betegségre.

A betegnek 13 éves koráig semmilyen komoly ismert betegsége nem volt. Akkor gyengeség, jobb bordaív alatti fájdalom, enyhe icterus miatt fordult orvoshoz. A vizsgálatok hepatitiszindrómát igazoltak, a vírusmarkerek negatívak voltak. Az ismételt vizsgálatok, a májbiopsziás lelet alapján egyéb okot nem találván autoimmun eredetűnek vélték betegségét, és hosszú éveken át prednisolonkezelést kapott. Mivel májműködésére vonatkozó adatai teljesen normálisak lettek, és a szteroidkezelés mellékhatásai is mutatkoztak (a hason a striák azóta is megvannak), a kezelést 6 év után abbahagyták. Ezt követően a fentebb említett neurológiai tünetek jelentkezéséig tünetmentes volt. Érdeemes megemlíteni, hogy a neurológiai tünetekkel egyidőben pszichés tünetek, személyiségváltozás, magatartászavarok is felléptek. Alvászavar, szorongás, időnkénti dühkitörések, depresszió tüneteit a beteg saját maga is észlelte és megélte. Néhány alkalommal kipróbált különböző kábítószerket (marihuánás cigaretta, speed, ecstasy). Részben ezzel magyarázták tüneteit, noha a beteg rendszeresen egyiket sem fogyasztotta.

A diagnózis felállítását követően megkezdett D-penicillamin-kezelés közben a beteg állapota fokozatosan javult, tremora és a pszichés tünetek megszűntek, kóros májadatai normálisak lettek, és 6 hónap múltán tünetmentessé vált.

*Üzenet:* Ez az eset példa arra, hogy minden tisztázatlan eredetű, különösen fiatal korban jelentkező májbetegség esetén gondolni kell a Wilson-kór lehetőségére. Az adott esetben természetesen nem lehet kizárni, hogy autoimmun hepatitisze is volt a betegnek, azonban sokkal valószínűbb, hogy már 13 éves korában a toxikus rézakkumuláció okozta a májbetegséget, és hogy az autoantitest pozitívítás csak nem specifikus kísérőjelenség, esetleg a májlaesio másodlagos következménye volt.

*2. eset. Primer amenorrhoea, enyhén kóros májadatak, 18 éves korban tremor, Wilson-kór diagnózis 19 éves korában.*

A jól fejlődő, amúgy egészséges leányt 17 éves korában primer amenorrhoea és hirsutismus miatt kezdték vizsgálni. A vizsgálatok során kóros májadatak, splenomegalia,

mellékvese-adenoma, mérsékelt hyperprolactinaemia, hypothyreosis derül ki. Bromocriptine és levothyroxine adását kezdték. Egy évvel később kézremegés, és a korábban is meglágyodott, szaggatott és elkent beszédrosszabbodása miatt neurológiai vizsgálatra került sor. Ekkor vetődött fel a Wilson-betegség gyanúja, amit az alacsony cöruoplazminszint, a Kayser-Fleischer-gyűrű pozitivitása és a génmutáció-vizsgálat megerősített. A genetikai vizsgálat H1069Q/M769L mutációkat igazolt, tehát a compound heterozigóta mintázat is bizonyítja a Wilson-betegséget.

Lehetséges, hogy az endokrin eltérések hátterében is a kóros rézdepozíció áll. A megkezdett D-penicillamin-kezelést fokozatos javulás követte.

*Ugyanazon mutáns allélok a tünetmentes 12 éves testvérben.*

Minden Wilson-beteg testvérét meg kell vizsgálni akkor is, ha semmilyen tünete nincsen homo- és heterozigóta szűrés céljából. A betegség autoszomális recesszív öröklésmentéből következik, hogy ha a két szülő heterozigóta, akkor 1:4 az esély arra, hogy az utód homozigóta, tehát beteg legyen.

Az itt ismertetett beteg 12 éves húgát megvizsgálva, noha semmilyen panasz nem volt, kóros májadatakat, Kayser-Fleischer-gyűrű jelenlétét és ugyanazt a génmutáció pozitívítást találtuk, mint nővérében. Mindez bizonyította, hogy ő is Wilson-betegségben szenved, tehát indokolt a kezelés. Ettől az várható, hogy a betegség progressziója megszűnik, és sohasem alakulnak ki a neurológiai tünetek.

*Üzenet:* Endokrin eltérés is lehet a betegség első tünete. Fontos a tünetmentes testvér vizsgálata. Ha homozigóta génmutáció, azaz mindkét allél genetikai hibája igazolható, akkor ez önmagában szükségessé teszi a kezelés megkezdését, amittől a tünetek megjelenésének és a betegség progressziójának megelőzése várható.

*3. eset. Haemolysis, Bechterew kór, májcirrhosis, H1069Q/H1069Q homozigóta. Kezelésre lényeges javulás.*

Már 16 éves korában voltak panaszai. Fáradékonyság, gyengeség miatt vizsgálták, de akkor az ok nem derült ki. 20 éves korában jelentős icterus miatt került kórházba. A vizsgálatok haemolyticus icterust igazoltak. Ekkor került felismerésre Bechterew-betegsége is. Fél évvel később májenzimértékeit emelkedettnek találták. Májadatai fokozatosan rosszabbodtak. Fiatal betegről lévén szó, továbbá a negatív hepatitiszvírus-markerek, az exogén toxikus hatás hiánya, az autoantitestek negativitása alapján felmerült a Wilson-betegség lehetősége, amit az alacsony cöruoplazminszint, a Kayser-Fleischer-gyűrű pozitívítás, a májbiopsziával igazolt cirrhosis és a génmutáció kimutatása megerősített. A beteg H1069Q homozigótának bizonyult. A D-penicillamin-kezelés óta a beteg állapota igen sokat javult, egy éve tartó kezelést követően májenzimértékei csaknem normálisak. Haemolyticus epizódja azóta nem volt.

*Üzenet.* Ez az eset példa arra, hogy haemolysis is lehet az első tünet, továbbá, hogy a májbiopsziás mintában a rézasszociált protein felszaporodásának hiánya nem zárja ki a betegséget. Az is figyelemre méltó, hogy noha a betegnek még nem voltak neurológiai tünete, a pozitronemissziós vizsgálat (FDG) a nucleus lentiformisban eltérést mutatott. Joggal feltételezhető, hogy a megkezdett kezelés megelőzte a neurológiai tünetek kialakulását.

*4. eset. 14 éves korban nem tisztázott eredetű májbetegség, huszoneves korban koordinációs zavarok, anti-Parkinson kezelés, 33 éves korában suicid kísérlet és a Wilson-kór diagnózis*

A 33 éves férfi öngyilkossági szándékkal Hypot ivott, emiatt toxikológiai osztályra került, ahol gyors és komplex kezeléssel megmentették életét, nyelőcső laesiója meggyógyult. A gondos anamnéziszfelvétel kapcsán kiderült, hogy 14 éves korában kóros májadatakat észleltek, de az eltérés

okát nem tudták megállapítani. Akkor aktív sportoló volt, de huszoneves korában a sportot fokozódó mozgáskoordinációs zavarok miatt abba kellett hagynia, sportmenedzseri képesítést szerzett. 31 éves korától az emocionális labilitás mellett Parkinson-szindróma-szerű tünetek, tremor, merevség, beszédzavar jelentkezett, amelyek egyre súlyosbodtak. Ekkor is észlelték a májadatak kórosságát, de azt időnkénti alkoholfogyasztással magyarázták. Parkinson-kór elleni gyógyszereket kapott, de állapota nem javult, ezért kísérte meg az öngyilkosságot.

További vizsgálatok céljából helyezték át klinikánkra. A Wilson-kór diagnózisát a típusos anamnézis, a klinikai kép, az alacsony cöroloplazmin-szint, a Kayser–Fleischer-gyűrű pozitivitás alapján fel lehetett állítani, amit a génmutáció vizsgálata (H1069Q homozigóta) megerősített.

D-penicillamin-kezelés megkezdését követően fokozatos javulás kezdődött. Egy évvel később májadatai már teljesen normálisak voltak, a neurológiai tünetek igen sokat javultak, pszichésen konszolidált, aktívan dolgozik, megnövelt. Felesége egészséges, génmutációt nem hordoz, tehát a leendő gyermekek Wilson-betegség szempontjából biztosan egészségesek lesznek, csupán hordozni fogják az egyik allélen a Magyarországon leggyakoribb H1069Q génmutációt.

*Üzenet:* A Wilson betegséghez társuló emocionális labilitás öngyilkossági kísérlethez vezethet. A diagnózis felállítása előtt már 20 évvel korábban megvoltak a betegségre utaló jelek. Családtervezéskor a Wilson beteget nem kell eltanácsolni a gyermekvállalástól, de igen fontos a génmutáció vizsgálatot a házastárs esetében is elvégezni.

*5. eset. Előzmények nélkül dekompenzált májcirrhosis, májtranszplantációval gyógyult eset. Különleges család, három Wilson-beteg két egymás utáni generációban, két testvér és az anya (8).*

A 16 éves fiú néhány napja tartó étvágytalanság, fáradékonyság, sárgaság, hepato-splenomegalia és ascites miatt került kórházba. A nyilvánvaló cirrhosis hátterében etiológiai tényezőként sem vírusinfekció, sem alkohol, sem autoimmun betegség, sem vascularis esemény, sem gyógyszer vagy más toxin nem volt igazolható.

Mivel a családi anamnéziszóól kiderült, hogy édesanyjának évek óta ismert, thrombocytopeniával kezdődő, de főleg neurológiai tüneteket (tremor, beszédzavar) okozó Wilson-betegsége van, ezért a fiú betegségét is annak tartották. A diagnózist megerősítette az alacsony cöroloplazmin szint, a Kayser–Fleischer-gyűrű megléte, és a D-penicillamin-próbára bekövetkező jelentős rézürités-fokozódás. Az endoszkópos vizsgálat oesophagusvaricositást és congestiv gastritist mutatott.

A cirrhosis vascularis decompensációja miatt alkalmazott kombinált diuretikus kezelés mellett D-Penicillamin-kezelést kezdtek. Átmeneti javulást követően azonban néhány hónap során a beteg állapota fokozatosan rosszabbodott, a vascularis decompensáció tünetei mellett a máj parenchymás működésére utaló adatok is egyre romlottak.

Az iterus megjelenését követő 5. hónapban májátültetésre került sor. A transzplantációt követően a javulás hamar megkezdődött. Mivel utólag kiderült, hogy a donor máj CMV-fertőzött volt, antivirális kezelésre, és enyhe fokú rejectio tünetei miatt methylprednisolone adására volt szükség.

Ezután már egyenletes javulás következett, a májadatak normálisak lettek, és a korábban igen alacsony cöroloplazminszint is normálissá vált. A transzplantáció óta már több mint 5 év telt el, a beteg aktívan dolgozik, sportol és a Transzplantáltak Sport Világversenyén sikerral szerepelt.

*A különleges család.* Különlegesen ritka esetnek számít, hogy a Wilson-betegség két egymás utáni generációban jelentkezzen. Az autoszomális recesszív öröklésmentből kö-

vetkezik, hogy ez csak akkor lehetséges, ha két szülő közül legalább az egyik nemcsak egy, hanem két hibás allélt hordoz. Ezt logikai úton ki lehetett következtetni az adott családban, és a valószínűséget erősítette, hogy a transzplantáción átesett beteg szülei unokatestvérek voltak, és hogy a felmenők között is előfordult rokonházasság.

A génmutáció-vizsgálatok azt bizonyították, hogy a Wilson-beteg édesanyjában két hibás allél H1069Q/E1064K volt, az édesapa az egészséges allél mellett az E1064K allélt hordozta, és a fiú E1064K homozigóta volt. A transzplantáción átesett fiú leánytestvére az édesanyjától a H1069Q, az édesapjától az E1064K allélt örökölte, így két hibás alléll rendelkezik, ami Wilson-betegséget bizonyít. Az egyébként panaszmentes leány vizsgálata során enyhén kóros májadatakat, májbiopsziával már krónikus hepatitis, septalis fibrosis és steatosis jeleit lehetett bizonyítani. Ez az eltérés és a génmutáció eredménye a normális cöroloplazminszint, a Kayser–Fleischer-gyűrű hiánya ellenére is bizonyította a betegséget. A D-penicillamin-kezelés a májadatak normalizálódását eredményezte és megelőzi, hogy a betegség tünetei kialakuljanak.

*Üzenet:* Előfordul, hogy a Wilson-kór, az addig panaszmentes betegen dekompenzált májcirrhosisként kerül felismerésre. A májtranszplantáció ilyen esetben nemcsak életmentő, hanem végleges gyógyulást eredményező beavatkozás. Rokonok házasága esetén a Wilson kór kockázata nagyobb. A normális cöroloplazminszint és a Kayser–Fleischer-gyűrű hiánya nem zárja ki a Wilson-betegséget.

*6. eset. Három Wilson-beteg testvér, mindhármukban azonos génmutáció: H1069Q/K844K fs.*

Üzemorvosi szűrővizsgálat kapcsán derült ki, hogy a 27 éves panaszmentes fiatalember májadatai kórosak. A vizsgálatok krónikus hepatitis, Wilson-betegséget, H1069Q/K844Kfs mutációt igazoltak. D-penicillamin-kezelésre a májleletek sokat javultak. A két, ugyancsak panaszmentes testvérében ugyanazokat a mutációkat lehetett kimutatni, és ezzel a Wilson-betegséget bizonyítani, aminek alapján megkezdtek a gyógyszeres kezelést.

*Üzenet:* A Wilson-kór még 20 éves életkor felett sem mindig okoz panaszt. Az index beteg betegségére szűrővizsgálat kapcsán kiderült kóros májadatak irányították a figyelmet. A másik két testvérnek sem volt panasza. Ebben a családban mindhárom testvér ugyanazokat a kóros allélokot kapta a megtermékenyítés pillanatában.

## Megbeszélés

Az ATP7B génmutációra vonatkozó, epidemiológiai szempontból új eredményeink teljesebbé teszik a Wilson-kór európai géntérképét. Több mint 70 beteg vizsgálata alapján megerősítettük, hogy hasonlóan a többi kelet- és közép-európai országhoz, hazánkban is a H1069Q génmutáció a leggyakoribb. Mivel ez a mutáció a betegek közel kétharmadában (73%) megtalálható, ezért kimutatása a diagnosztikának fontos eszköze. Wilson-kór gyanúja esetén először ezt a mutációvizsgálatot érdemes elvégezni.

Adataink összhangban vannak azzal a feltevéssel, hogy a H1069Q mutáció évszázadokkal ezelőtt úgynevezett founder effektus révén, valahol Kelet-Európában keletkezett. Európa géntérképére tekintve jól látható, hogy ennek a mutációnak a gyakorisága keletről nyugat felé, valamint északról délre haladva fokozatosan csökken. A gyakoriság legnagyobb Len-

2. táblázat: A betegek megoszlása a klinikai tünetek és a H1069Q mutáció előfordulása szerint

	H1069Q homozigóta (n = 12)	H1069Q compound heterozigóta (n = 39)	H1069Q negatív (n = 19)	Osszesen (n = 70)
Kayser–Fleischer-gyűrű	10/12 (83%)	21/39 (54%)	10/19 (53%)	41/70 (59%)
Hepatológiai tünetek	3/12 (25%)	16/39 (41%)	7/19 (37%)	26/70 (37%)
Hepatológiai és neuropszichiátriai tünetek	6/12 (50%)	12/39 (31%)	5/19 (26%)	23/70 (33%)
Neuropszichiátriai tünetek	3/12 (25%)	7/39 (18%)	5/19 (26%)	15/70 (21%)
Átlagos életkor a diagnózis idején (év)	30,5	21,32	21,1	22,8

gyelorszában (4) és Németország keleti részén (2), Magyarországon az ausztriaihoz hasonlóan valamivel kisebb, míg a brit (3) és nem szardíniai mediterrán (7) betegekben kisebb, csupán 17, illetve 13%-ban fordul elő. A szardíniai és ázsiai populációkban teljesen hiányzik (25).

Más mutációk, például a 8-as exon mutációinak allélfrekvenciája Európában nyugat-keleti irányban csökken (15). A mi adataink is ezt erősítik meg.

Az a tény, hogy 11 különböző mutációt találtunk a 70 magyarországi betegben, jól mutatja, hogy hazánk lakossága genetikai szempontból mennyire heterogén. A 11 mutáció között öt olyan volt, amelyeket eddig csak török, olasz vagy albán betegben írtak le. Lehetséges, hogy e mutációk magyarországi jelenléte a 150 éves török megszállás genetikai következménye.

A 8-as exonon két új mutációt azonosítottunk, amelyeket még nem közöltek. Ezek közül az M769L-t egy 18 éves, H1069Q compound heterozigóta index betegben, akinek idegrendszeri és májel-térései voltak, valamint tünetmentes testvérében figyeltük meg. Ugyanezen a helyen más aminosavak cseréjével járó mutációkat leírtak Észak-Európában (M769V) (21), Nagy-Britanniában (M769R) (3) és Japánban (M769I) (16). A másik új mutáció az Y715H volt, ami szintén egy H1069Q compound heterozigóta betegben fordult elő, akinek a betegsége 18 éves korában haemolysissal és neurológiai tünetekkel kezdődött, de a májadatai is kórosak voltak. Ennek a mutációnak az az érdekessége, hogy sem az ebben a pozícióban lévő, sem pedig a közeli aminosavak (714–719) mutációját eddig még nem írták le.

A 10, a 13 és 14-es exonon talált mutációkat Törökországban, Olaszországban, Albániában írták le (7). A 13-as exonon talált T977M mutációt eddig csak svéd és spanyol betegekben figyelték meg. A mi betegünk esetében sem svéd, sem spanyol rokoni kapcsolatot nem lehetett kideríteni (17).

A 18-as exonon kimutattunk egy korábban nem ismert mutációt, amely hepatológiai és neurológiai manifesztációval járt. A betegség 21 éves korban került felismerésre. *Loudianos és mtsai* 1996-ban beszámoltak egy török betegről, akiben az 1273. pozícióban P → L mutációt azonosítottak, azonban az általunk ebben a pozícióban kimutatott P1273S mutációról még nem jelent meg közlés (13).

Érdemes megemlíteni, hogy a hazai H1069Q heterozigóta Wilson-betegek közül egy 16 éves és egy 21 éves lány akut fulmináns májelégtelenségben

halt meg. Esetük a Maier–Dobersberger által leírt megfigyelést látszik alátámasztani (14), amely szerint a fulmináns lefolyású Wilson-betegség legtöbbször röviddel a menarche után lép fel. Feltételezhető, hogy a női nemi hormonok váltják ki a progresszív májkárosodást. A női hormonok az enyhe cholestasis útján is súlyosbíthatják a Wilson-betegséget. Állatkísérletes adatok szerint a szexuálszteroidok a réz által indukált hepatitis progresszióját fokozzák (11).

Genotípus-fenotípus analízisre csak a H1069Q mutáció esetén volt megfelelő az esetszám. Adataink megerősítik *Ferenci és munkatársai* közlését (6), és összhangban vannak saját korábbi megfigyelésünkkel (8), ami szerint a H1069Q homozigóta betegekben gyakoribb a Kayser–Fleischer-gyűrű, és az ilyen betegek életkora a diagnózis idején magasabb, mint a H1069Q compound heterozigóta vagy negatív betegeké.

A génmutáció kimutatásának legnagyobb jelentősége az index beteg testvéreinek vizsgálatában van. Amint azt több család példáján bemutattuk, a tünetmentes testvér betegségének genetikai módszerrel történő bizonyítása alapján megkezdett kezeléssel a betegség klinikai manifesztációja megelőzhető.

Összefoglalva, Magyarországi Wilson-betegekben az ATP7B génnek eddig 11 különböző mutációját mutattuk ki. Leggyakoribb a H1069Q mutáció, ami a betegek kétharmadában fordul elő, s ezért a diagnosztikában fontos adat. Három, eddig le nem írt mutációt azonosítottunk. Genotípus-fenotípus vizsgálataink szerint a H1069Q homozigóta betegekben gyakoribb a Kayser–Fleischer-gyűrű, és az ilyen betegek életkora a diagnózis idején magasabb, mint a H1069Q compound heterozigóta vagy negatív betegeké. A betegség változatos klinikai megjelenését esetek példáival mutattuk be. Ha tünetmentes testvér génmutáció vizsgálata Wilson-betegséget bizonyít, akkor a kezelés indikált, és annak megkezdésével a beteg klinikai manifesztációja megelőzhető.

*Köszönetnyilvánítás:* A szerzők köszönetet mondanak mindazoknak a kollégáknak, akik betegeket küldtek génmutáció-vizsgálatra.

**IRODALOM:** 1. Bull, P. C., Thomas, G. R., Rommens, J. M. és mtsai: The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes disease gene. *Nat. Genet.*, 1993, 5, 327-337. – 2. Caca, K., Ferenci, P., Kühn, H.-J. és mtsai: High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wil-

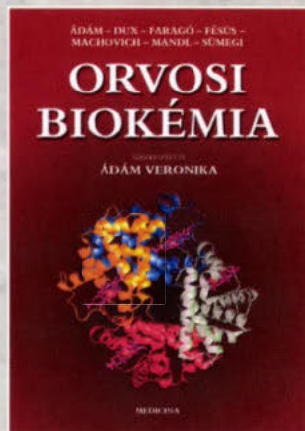


son disease: rapid detection of mutations by limited sequences and phenotype-genotype analysis. *J. Hepatol.*, 2001, 35, 575-581. – 3. *Curtis, D., Durkie, M., Balac (Morris), P. és mtsai:* A study of Wilson disease mutations in Britain. *Hum. Mutat.*, 1999, 14, 304-11. – 4. *Czlonkowska, A., Rodo, M., Gajda, J. és mtsai:* Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients. *J. Neurol.*, 1997, 244, 591-599. – 5. *Ferenci, P., Caca, K., Loudianos, G. és mtsai:* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*, 2003, 23, 1-4. – 6. *Ferenci, P.:* Wilson's disease. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 31, 416-425. – 7. *Figus, A., Angius, A., Loudianos, G. és mtsai:* Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 57, 1318-1324. – 8. *Firneisz, G., Lakatos, P. L., Szalay, F. és mtsai:* Common Mutations of ATP7B in Wilson Disease Patients From Hungary. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 108, 23-28. – 9. *Frydman, M.:* Genetic aspects of Wilson's disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1990, 5, 483-490. – 10. *Ha-Hao, D., Hefter, H., Stremmel, V. és mtsai:* His1069Gln and six novel mutations: analysis of relevance for early diagnosis and phenotype. *Eur. J. Hum. Genet.*, 6, 613-623. – 11. *Kasai, M., Miyoshi, I., Osanai, T. és mtsai:* Effects of sex hormones on fulminant hepatitis in LEC rat: a model of Wilson's disease. *Lab. Anim. Sci.*, 1992, 42, 363-368. – 12. *Kenney, S., Cox, D. W.:* Wilson disease mutation database (<http://www.uofa-medicalgenetics.org/wilson/index.php> Last updated February 14, 2002, accessed 30 March 2003. – 13. *Loudianos, G., Dessí, V., Angius, A. és mtsai:* Wilson disease mutations associated with uncommon haplotypes in mediterranean patients. *Hum. Genet.*, 1996, 98, 640-642. – 14. *Maier-Dobersberger, T., Ferenci, P., Polli, C. és mtsai:* Detection of the His1069Gln Mutation in Wilson Disease by Rapid Polymerase Chain Reaction. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 127, 21-26. – 15. *Nanji, M. S., Nguyen, V. T. T., Kawasoe, J. H. és mtsai:* Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997,

60, 1423-1429. – 16. *Okada, T., Shiono, Y., Hayashi, H. és mtsai:* Mutational analysis of ATP7B and genotype-phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease. *Hum. Mutat.*, 2000, 15, 454-462. – 17. *Olsson, C., Waldenström, E., Westermark, K. és mtsai:* Determination of the frequencies of ten allelic variants of the Wilson disease gene (ATP7B), in pooled DNA samples. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2000, 8, 933-938. – 18. *Petrukhin, K. E., Lutsenko, S., Chernov, I. és mtsai:* Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3, 1647-1656. – 19. *Riordan, S. M. és Williams, R.:* The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J. Hepatol.*, 2001, 34, 165-171. – 20. *Roberts, E., A., Schilsky, M. L.:* Practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*, 2003, 37, 1475-1492. – 21. *Shah, A. B., Chernov, I., Zang, H. T. és mtsai:* Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation and functional analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 317-328. – 22. *Szalay, F., Lakatos P., Firneisz G. és mtsai:* His1069Gln mutation in Hungarian Wilson's patients. *Hepatology*, 1997, 26, 609A. – 23. *Szalay F.:* Wilson-kór 2003. *Orv. Hetil.*, 2003, 50, 2451-2458. – 24. *Tanzi, R. E., Petrukhin, K., Chernov, I. és mtsai:* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat. Genet.*, 1993, 5, 44-50. – 25. *Thomas, G. R., Forbes, J. R., Roberts, E. A. és mtsai:* The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat. Genet.*, 1995, 9, 210-217. – 26. *Yamaguchi, Y., Heiny, M. E. és Gitlin, J. D.:* Isolation and characterization of human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 197, 271-277.

(Folhoffer Anikó dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a. 1083  
e-mail: folhoffi@intermail.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## 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.

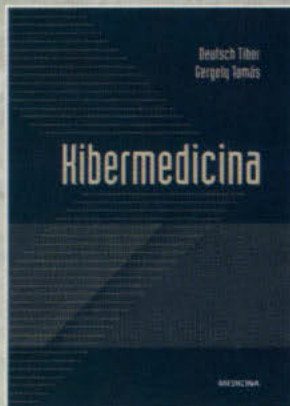
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 600 oldal Bolti ár: 8900 Ft



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

## Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és házi orvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.

A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

A címben szereplő „kiber” előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraihoz hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképeségét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.

A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képzet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 308 oldal Bolti ár: 2200 Ft

## Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza.

Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulációs kezelési módokat, a hiperlipidémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 628 oldal Bolti ár: 5200 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 kilégtett levegő kondenzálása és a kondenzátum elemző vizsgálata. Új módszer a tüdőgyógyászatban

Vass Géza dr., Huszár Éva dr., Barát Erzsébet dr. és Horváth Ildikó dr.

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Kórélettani Osztály, Budapest  
(osztályvezető főorvos: Horváth Ildikó dr.)

A kilencvenes évek közepén sok kutató figyelmét felkeltette a tüdő egy új, noninvazív vizsgálómódszere: a kilégtett levegő kondenzálása. Az irányában mutatott érdeklődés nagyságát mutatja, hogy az elmúlt öt évben több mint 80 publikáció jelent meg ebben a témában. A kilégtett levegőben számos molekula található, melyek a kilégtett levegő hűtésével (= kondenzálásával) nyert folyadékban mérhetők. A módszer előnye, hogy nem invazív, nem megterhelő, elvégezhető lélegeztető gépen lévő betegekkel és gyermekekkel egyaránt. A legtöbbet vizsgált molekula a hidrogén-peroxid, mely az oxidatív stressz mutatója, és szintje a kondenzátumban számos gyulladásos tüdőbetegségben emelkedett. Sokat vizsgálták a 8-izoprosztánt is, mely az oxidatív stressz egy másik markere. A kondenzátumban azonban még számos molekula mérhető, így a nitrogén-monoxid különböző bomlástermékei (nitrit, nitrát, nitrotirozin), továbbá nitrozotiol, adenosin, ammónia, különböző ionok, leukotriének, citokinek; és a különböző mediátorokon kívül ma már a kondenzátum más tulajdonságait is vizsgálják, így például pH-ját. A különböző mediátorok és egyéb jellemzők kondenzátumban történő mérése segítségünkre lehet a betegségek jobb megismerésében, a diagnosztikában, a terápia beállításában, a betegség nyomon követésében. A szerzők jelen munkájukban az eddig összegyűlt legfontosabb ismereteket mutatják be.

**Kulcsszavak:** kilégtett levegő, kondenzálás, noninvazív, asthma, légúti megbetegedések

**Exhaled breath condensate and analysis of the condensate. New method in pulmonology.** In the middle of the nineties a new, non-invasive method for investigation of the lung aroused the interest of many researchers: the exhaled breath condensate. It shows the extent of the interest that in the last five years more than 80 original articles have been published in this theme. Many substances are found in the expired breath which are detectable in the liquid that we obtain by cooling (= condensing) the exhaled breath. The advantages of this method are that it is non-invasive, convenient, it could be performed with mechanically ventilated patients as well as with children. The most studied substance is the hydrogen-peroxide, which is the marker of oxidative stress, and its level in condensate is elevated in numerous inflammatory diseases. 8-isoprostane was also studied a lot, which is another marker of oxidative stress. Numerous substances could be even measured in condensate, so the decay-product of nitric-oxide (nitrite, nitrate, nitrotyrosine), further nitrosothiol, adenosine, ammonia, different ions, leukotrienes, cytokines; recently even other feature of condensate is examined, such as its pH. The different mediators could help us to know better the diseases, support the diagnosis, follow the treatment or the disease. In this study the authors attempt to present the most important knowledge till now.

**Key words:** exhaled breath, condensate, non-invasive, airway diseases

Az orvostudományban, így a tüdőgyógyászatban is, egyre fokozottabb érdeklődés tapasztalható az olyan vizsgálati módszerek iránt, melyek a betegek állapotáról a lehető legkevésbé megterhelő módon nyernek információt. A légzésfunkciós vizsgálat napjaink-

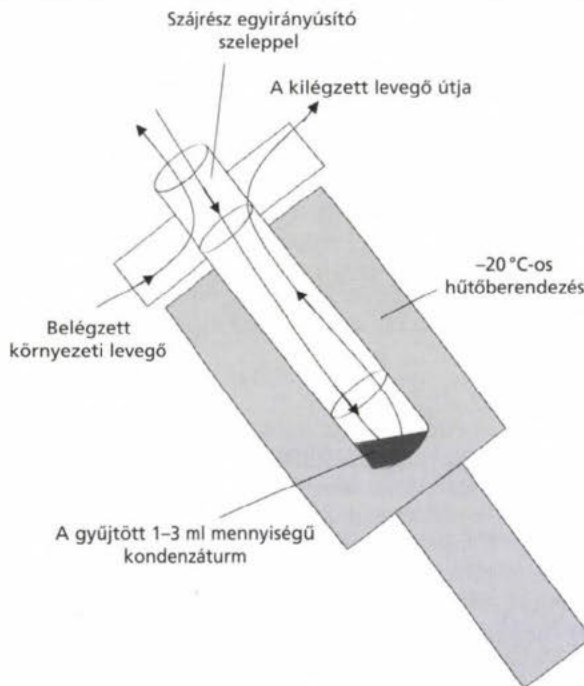
ban a pulmonológiai diagnosztika egyik alappilléret jelenti. A kilégtett levegő fizikai jellemzőin kívül (kilégtett térfogat, áramlási sebesség stb.) ismert az is, hogy benne több mint 200 különböző molekula található (42). Ezek közül számos molekula mérhető a levegő gázfázisában, úgymint a kilégtett nitrogén-monoxid (NO) vagy szén-monoxid (CO), melyeket már hosszabb idő óta vizsgálnak (28), míg a kilégtett levegő kondenzálásából nyert minták elemzése csak néhány éve került a kutatók figyelmének középpontjába (52), habár az első publikációk ezzel kapcsolatban már a 80-es években megjelentek (55).

**Rövidítések:** ARDS = felnőttkori légzési distressz-szindróma; CO = szén-monoxid; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = hidrogén-peroxid; IFN- $\gamma$  = interferon- $\gamma$ ; IL = interleukin; LTB = leukotrién; NO = nitrogén-monoxid; PG = prosztaglandin; TBARS = tiobarbitursav-reaktív termékek; TX = tromboxán

## A mintavétel módja

A kilélegzett levegő kondenzálása, mint módszer klinikai alkalmazása, azon a feltételezésen alapszik, hogy a kilélegzett levegő részecskéi a bronchoalveolaris folyadék összetételét tükrözik (53). Valószínűleg a kiáramló levegő, amikor turbulens áramlás alakul ki, molekulákat „sodorgával” a légutakat borító felszíni folyadékból, és ezek jelennek meg a kilélegzett levegőben. Eszerint a kilélegzett levegő összetétele nem kizárólag a légutakról ad információt, hanem a szájüregtől az alveolusokig terjedő szakasz bármely részéről tartalmazhat molekulákat. Mindezek ellenére a kondenzátum leginkább a légutakat és az alveolusokat borító folyadék összetételét mutatja. Ezt támasztja alá az a vizsgálat, melyben szoros kapcsolatot találtak a kilélegzett levegő és a kilélegzett folyadék (= kondenzátum)  $\text{CO}_2$  és  $\text{O}_2$  koncentrációjában (61).

A minta gyűjtésének elve a lecsapódás, vagy más néven kondenzálás (1. ábra). A leggyakrabban alkalmazott módszer szerint a vizsgált személy egyenesen és nyugodtan lélegzik egy szeleppel ellátott szájrészen keresztül, melynek segítségével a be- és kilélegzett levegő elkülönül. A kilélegzett levegő jéggel ( $0^\circ\text{C}$ ) vagy más módon (pl. erre a célra kifejlesztett műszerrel,  $-20^\circ\text{C}$ ) hűtött csövön keresztül jut ki a környezetbe, így páratartalma kondenzálódik a csőben. A mintagyűjtést követően a kondenzátum tárolása  $-70^\circ\text{C}$ -on történik a mérések elvégzéséig. A kondenzálás általában 10–15 percig tart, ezalatt kb. 1–3 ml folyadék gyűlik össze. A minta térfogata a vizsgálat időtartamán kívül elsősorban a periventilációtól függ (21). Ez magyarázhatja a kondenzátum térfogatában talált nagy egyéni különbségeket. A nyugodt légzés során nyert minta mellett egyes kutatócsoportok erőltetett kilégzés során nyert kondenzátumot vizsgálnak, mivel ezzel a módszerrel a na-



1. ábra: A kilélegzett levegő kondenzálásának folyamata. A kondenzáló berendezés

gyobb turbulencia miatt olyan mediátorok (így pl. citokinek) is detektálhatók, melyek nyugodt légzés esetén nem, vagy csak nagyon alacsony koncentrációban mutathatók ki a kondenzátumban (13). Vannak kutatócsoportok, melyek a mintagyűjtés alatt orrcsipesz használatát ajánlják (a vizsgált személy száján keresztül lélegzik be-ki), így a beszívott levegő orrüreggel való érintkezését elkerülik, hogy az ne befolyásolhassa a minta összetételét (37), míg mások nem ajánlják az orrcsipesz használatát (47). Saját vizsgálataink szerint az orrcsipesz használata egészséges személyekben nem befolyásolja a kondenzátum mediátorainak szintjét, orrcsipesz nélkül (a vizsgált személy az orrán át lélegzik be, a száján keresztül lélegzik ki) viszont átlagban mintegy 35%-kal nagyobb térfogatú minta nyerhető (60). A szájon át kilélegzett levegő kondenzálása mellett mára már megjelent az orron át kilélegzett levegő kondenzálásának módszere is (22).

Fontos kérdés, hogy a kondenzátum milyen mértékben hígul a gyűjtés alatt. A kondenzátum túlnyomó többségét víz alkotja ( $> 99,9\%$ ), ugyanakkor benne vannak azok a tüdőrendszerből származó cseppecskék, melyek tartalmazzák a vizsgálni szándékozott mediátorokat. Ezen cseppecskék részvételének aránya igen fontos, és nagymértékben befolyásolja a kondenzátumban mérhető molekulák koncentrációját. Ha a részvételük nagy különbségeket mutat mérésről mérésre, akkor annak a kondenzátum mediátorszintjeinek nagy szórása lehet a következménye, mint ahogy azt gyakran tapasztalják is a kutatók. A hígulás mértékének meghatározására tett kísérletet *Effros és munkacsoportja* (16). Méréseik szerint a cseppecskék aránya a kondenzátumban 0,01% és 2% között mozog. Ugyanabban a tanulmányukban meghatározták a kondenzátum nátrium-, kálium-, kloridion-, laktát- és proteinszintjét egészséges alanyokban.

A kondenzátum gyűjtésének módjára egyelőre nincs nemzetközileg elfogadott javaslat (a tervek szerint várhatóan ez év őszére fog megjelenni az Európai és Amerikai Tüdőgyógyász Társaságok erre vonatkozó állásfoglalása, melyet a Horváth I. és Barnes P. J. elnöklétével működő „Task Force on Exhaled biomarkers” nevű munkacsoport készített).

Saját gyakorlatunkban a mintagyűjtést 10 percig végezzük egy, a kereskedelemben elérhető kondenzáló berendezéssel (EcoScreen, Jaeger, Germany). A vizsgált személy a saját légzési frekvenciájával, „normális” légvételekkel lélegzik a szobalevegőt belélegezve. A vizsgálatot megszakítás nélkül végezzük. A kondenzáló berendezés  $-20^\circ\text{C}$ -ot tart fenn a kondenzáló csőben, ami a minták azonnali fagyását okozza. A vizsgált alany orrcsipeszt visel, és megkérjük, hogy a mintagyűjtés alatt rendszeresen nyeljen, ezzel lehetőség szerint minimálisra csökkentve a nyállal való közvetlen szennyeződést. A mintákat a gyűjtést követően  $-70^\circ\text{C}$ -on tároljuk.

## A kilélegzett levegő mediátorai

A kondenzátum elemző vizsgálatára elsősorban gyulladássos légúti betegségekben került sor, ill. olyan állapotokban, melyek oxidatív stresszel járnak. E fejezetben célunk a kondenzátumban eddig vizsgált molekulák rövid bemutatása. Ezen molekulák elsősorban az asthma gyulladásra, ill. különböző gyulladássos folyamatokat kísérő oxidatív stresszre jellemzőek, ezért e két csoportban tárgyaljuk őket.

### A légúti gyulladás mediátorai

A krónikus légúti gyulladássos megbetegedések közé számos kórkép tartozik, így az asthma bronchiale, a krónikus obstruktív pulmonalis megbetegedés (COPD), bronchiec-

tasia és a cystás fibrosis (CF). A különböző kórképekben a légutak gyulladásos folyamatait eltérő sejtes összetétel és ezzel összefüggésben eltérő mediátorképzési arányok jellemzik. E gyulladás típusok egyik jellegzetes formája az allergiás asthmára jellemzőnek tartott, elsősorban eozinofil sejtek dominanciájával jellemezhető gyulladás, míg a másik jellegzetes képet az erős neutrofil sejtes dominanciával járó gyulladás képviseli, amely pl. a CF-ben fordul elő.

Az asthmás gyulladásra jellemző sejtek a hízósejtek, a CD4 T-lymphocyták, és az eozinofil sejtek. A hízósejtek elsősorban az akut reakcióban játszanak szerepet. Az inhalációval bejutó idegen anyag (allergén) és a hozzá kapcsolódó ellenanyag (IgE) együttese a hízósejteket degranulációra készíti, melynek során többek között hisztamin, prosztaglandin D<sub>2</sub>-t (PGD<sub>2</sub>) és leukotrién C<sub>4</sub>-et (LTC<sub>4</sub>) juttatnak a környezetükbe. Ezek többségében bronchusszűkítő hatásúak. A CD4 T-lymphocyták (más néven segítő T-sejtek T helper Th-sejtek) az immunfolyamatok szabályozásában játszanak szerepet. Az általuk termelt anyagok alapján két csoportra oszthatók. Az egyik az ún. Th1 típusú sejt, mely interferon- $\gamma$ -t (IFN- $\gamma$ ) termel, míg a Th2 típusú sejtekre többek között az interleukin-4 (IL-4), IL-5 jellemző. Az asthmás gyulladást a Th2 típusú folyamatok jellemzik alacsony IFN- $\gamma$  és magas IL-4- és IL-5-szinttel. Az IFN- $\gamma$  csökkenti az antigén ellen termelt IgE mennyiségét, míg az IL-4 növeli azt, elősegítve ezzel az allergiás immunválaszt. Az IL-5-nek döntő szerepe van az eozinofilek toborzásában.

A gyulladásban sok más sejt is részt vesz, különböző gyulladásos mediátorokat termelve. Ezen mediátorok közé tartoznak a leukotriének (pl. LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) és a prosztaglandinok (pl. PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, tromboxán B<sub>2</sub>). Az LTB<sub>4</sub> szerepet játszik a gyulladásos sejtek toborzásában, és fokozza az oxidatív stresszt a szuperoxid termelésének serkentésével. A LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> és LTE<sub>4</sub> simaizomkontrakciót okoznak, és elősegítik a gyulladásos folyamatokat. A PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> és TXB<sub>2</sub> erősítik a gyulladást, és bronchuskonstriktiót okoznak. A PGE<sub>2</sub> védőhatású, enyhíti a gyulladást és bronchusdilataciót okoz.

Elsősorban a hízósejtek, de más gyulladásos sejtek is termelnek *adenozint*, melynek bronchus-szűkítő és más immunreguláló szerepet tulajdonítunk.

A neutrofilejtekkel járó gyulladásos elváltozásokban *interleukin-6*, *interleukin-8* koncentrációjának emelkedése kíséri és ezek a gyulladásos folyamatok az asthmások kezelésében hatékony inhalációs szteroid kezelésekre nem, vagy lényegesen kevésbé reagálnak.

### Oxidatív stressz

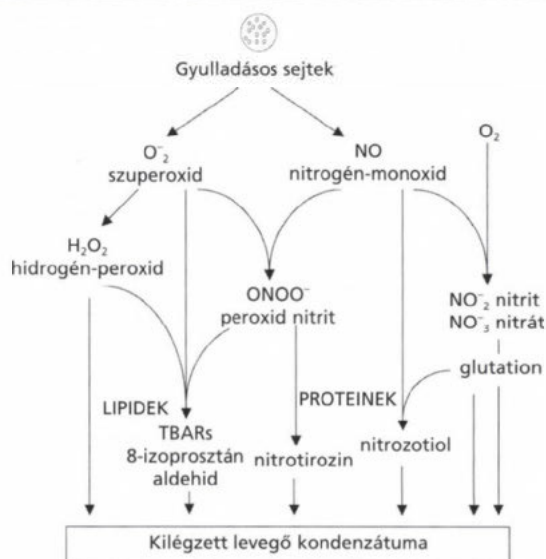
Az oxigén alapvető minden aerob élőlény számára, de paradox módon toxikus is lehet. Az oxigén az aerob sejtekben elektronakceptorként szerepel, azonban ha elektron kapcsolódik az oxigénhez, ez igen káros, ún. reaktív oxigén molekulák (reactive oxygen species, ROS) keletkezéséhez is vezethet. Reaktív oxigén molekulák többsége a sejtek normális működése során keletkezik. A szervezet rendelkezik a megfelelő védelemmel ezek ellen a toxikus anyagok ellen (antioxidánsok), ha azonban a reaktív oxigénmolekulák és az antioxidánsok egyensúlya felbomlik, ún. oxidatív stressz alakul ki.

A reaktív oxigénmolekulák közé tartozik a szuperoxid (az oxigénhez egy elektron kapcsolódik), a hidrogén-peroxid (az oxigénhez két elektron kapcsolódik) és a hidroxilgyök (az oxigénhez három elektron kapcsolódik) (51). Ezek a molekulák képesek további toxikus elemek (ún. szabad gyökök) képzésére, erősítve a káros folyamatokat, ill. igen könnyen reakcióba lépnek a proteinekkel, a membránt alkotó lipidekkel vagy a DNS-sel és károsítják

azokat. A szervezetben megtalálható nitrogén-monoxid szintén szabad gyök, igen reaktív, és a reaktív oxigénmolekulákkal reakcióba lépve további szabad gyökök keletkezéséhez vezethetnek (peroxinitrit, nitrit, nitrát).

Gyulladásos folyamatok során aktiválódó sejtek (elsősorban az eozinofilek, de a neutrofilek, a monocyták, a macrophagok is) képesek szuperoxidmolekulát termelni. Ez a magyarázata annak, hogy a légzőrendszerben kialakuló krónikus gyulladással járó betegségek (pl. asthma, COPD, cystás fibrosis, bronchiectasia), ill. az ARDS igen gyakran együtt járnak oxidatív stressz kialakulásával. Az oxidatív stressz során keletkező és felszabaduló káros molekulákat sokan felelősnek tartják az ezen betegségekben létrejövő szöveti károsodásért.

A gyulladásos sejtek által termelt szuperoxidmolekulából spontán vagy enzimatisz uton hidrogén-peroxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), vagy nitrogén-monoxiddal reakcióba lépve peroxinitrit keletkezik (2. ábra). Az oxigén nitrogén-monoxiddal történő reakciója során *nitrit*, ill. *nitrát* keletkezik. A kondenzátumban vizsgált hidrogén-peroxid, nitrit, nitrát tehát az oxidatív stressz során keletkező molekulák.



2. ábra: Az oxidatív stressz markerei a kilégzett levegő kondenzátumában

A peroxinitrit könnyen reakcióba léphet a proteinek tirozincsoportjával, károsítva azokat, ill. stabil *nitrotyrosinmolekulát* képezve. A reaktív molekulák károsíthatják a sejtmembránt alkotó lipideket is. Ezen reakciók során keletkeznek a *8-izoprosztán*, az *aldehid* vagy a tiobarbitursav-reaktív termékek (*TBARs*). A kondenzátumban mért nitrotyrosin, 8-izoprosztán, aldehid és *TBARs* tehát az oxidatív stressz okozta szöveti károsodás stabil végtermékei, annak mutatói. Ezek közül, úgy tűnik, leginkább a 8-izoprosztán alkalmas az oxidatív stressz megítélésére *in vivo* (37).

A szervezet antioxidánsokkal próbálja közömbösíteni a keletkező toxikus anyagokat. Ezen antioxidánsok közül az egyik legfontosabb molekula a *glutation*. Ha a glutation reakcióba lép a nitrogén-monoxiddal, akkor keletkezik a *nitrozotiol*. E reakció csökkenti a NO káros hatását.

Az oxidatív stressz során keletkező molekulák egy jelentős részének toxicitása és reakciója pH-függő, ezért logikusnak tűnt a kondenzátum pH-jának vizsgálata. A pH szabályozásában jelentősége lehet az ammóniának, ezért a kondenzátum ammóniaszintjét is vizsgálták.

A dohányzás igen nagy mennyiségű külső oxidáns anyag (többek között szuperoxid és nitrogén-monoxid) belégzésével jár. Érthető tehát, ha a dohányzók körében is vizsgálják az oxidatív stressz markereit.

## A módszer alkalmazása egyes kórképekben

### Asthma bronchiale

A kilégzett levegő kondenzátumát legtöbbször asthmában vizsgálták, azon belül is a leginkább kutatót molekula a hidrogén-peroxid. A  $H_2O_2$  talán a legstabilabb toxikus oxigénmetabolit, és a kondenzátumból megbízhatóan visszamérhető (49). Az asthmás gyulladás során keletkező  $H_2O_2$  a légúti folyadékba diffundál, és megjelenik a kilégzett levegőben.

A kondenzátum  $H_2O_2$ -tartalmának mérésére számos módszer alkalmazható, ezek között a fluorometriás módszerek érzékenysége kicsit jobb a spektrofotometriás módszerekénél (30). Asthmások kilégzett levegőjében emelkedett a  $H_2O_2$  koncentrációja az egészségesekéhez képest (1, 3, 17, 29, 35). A  $H_2O_2$  mellett emelkedettnek találták a tiobarbitursav-reaktív termékek szintjét (TBARs) is. A  $H_2O_2$  és TBARs között szoros pozitív összefüggést lehetett kimutatni (3). Fordított korrelációt találtak a  $H_2O_2$ -szint és a betegek FEV<sub>1</sub>-értéke között (15), és összefüggést találtak a kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációja és a köpet eozinofil-sejt-szám aránya, ill. a légúti hiperreaktivitás között (29).

Inhalációs szteroidkezelés hatására 6 hét alatt átlagosan harmadára csökkent a  $H_2O_2$ -szint a kilégzett levegő kondenzátumában azokkal szemben, akik placebo-t kaptak (1). Ezek alapján a kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációjának mérése egy egyszerű és használható módja lehet a légúti gyulladás megítélésének, a szteroidkezelés hatásának követésében.

A kilégzett levegőben számos, az NO bomlásához kötött termék is megtalálható. Így mérhető a *nitrotirozin* (25) Ennek szintje emelkedett szteroidmentes asthmásokban az egészségesekéhez és az akár inhalációs, akár orális szteroiddal kezelt asthmásokéhoz képest. Továbbá enyhe asthmában szenvedőkben a nitrotirozin szintje korrelációt mutatott a légúti gyulladást jelző kilégzett NO-szinttel. Mivel a nitrotirozin már kevés szteroidra beállított betegekben is alacsonyabb, ezért úgy tűnik, hogy érzékeny mutatója az asthmás légúti gyulladást kísérő oxidatív stressznek. Vizsgálták a kondenzátum *nitrit*- és *nitrát*-szintjét (20), ill. egy másik vizsgálatban együtt a két mediátort (33). Mindkét tanulmány emelkedett mediátorszintet mért asthmásokban. A nitrit + nitrát együttes szintjét tekintve az asthmásokat további két csoportra lehetett osztani a szteroidkezelés szerint: szteroidmentes asthmásoknak magasabb volt a nitrit + nitrát szintje, mint a szteroidra beállított betegeké. Egy követéses vizsgálat megerősíti a fenti eredményt, miszerint a nitrit + nitrát, ill. a nitrozotiol szintje a kondenzátumban csökken szteroid szedését követően, bár az esés nem dóziszfüggő (38). Emelke-

dett nitritszintet mértek asthmás gyermekekben is (19). Egy másik közleményben a nitrit + nitrát mellett vizsgálták a kondenzátum *nitrozotiol* szintjét is (12). Magasabb nitrozotiolkoncentrációt találtak súlyos, orális szteroiddal kezelt asthmásokban, szemben az egészségesekkel és enyhe, szteroidmentes asthmásokkal. Úgy tűnik, a nitrozotiol érzékeny mutatója a betegség súlyosságának.

A *8-izoprosztán* szintje mind enyhe, mind közepes, mind súlyos asthmásokban emelkedett a kilégzett levegőben az egészségesekéhez képest (45). Már enyhe asthmásokban is átlagosan az egészségesekben mért érték kétszeresét lehetett mérni. Az izoprosztán koncentrációja arányosan nő a betegség súlyosságával. Szteroid szedése követéses vizsgálatnál mérve nem csökkenti a 8-izoprosztán szintjét (38). Aszpirin-indukálta asthmásokban is magasabb 8-izoprosztán szintet mértek (2).

Jól ismert, hogy az asthma patofiziológiájában fontos szerepet játszanak a *leukotriének*. A LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> és LTB<sub>4</sub>-szintjét vizsgálták a kondenzátumban. A LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> szintje emelkedő tendenciát mutatott az enyhe, közepes és súlyos asthmások között. A leukotriének nem mutattak azonban összefüggést a légzésfunkciós értékekkel (25). Más tanulmány is megerősíti a kondenzátum emelkedett LTE<sub>4</sub> és LTB<sub>4</sub>-szintjét asthmásokban (43). Emelkedés tapasztalható aszpirin-indukált asthmában (2), és gyermekekben is (14).

Több bizonyíték is szolgál annak alátámasztására, hogy asthmás gyulladás kialakulásában az *adenozin* szerepet játszhat. Laboratóriumunkban bizonyítást nyert, hogy az adenozin jól mérhető a kondenzátumban, és hogy szteroiddal nem kezelt asthmásokban emelkedett a szintje szemben a szteroiddal kezelt asthmások és egészségesek adenozinszintjével (34).

Az asthmában fontos szerepet játszó *prostaglandinok* és *thromboxán B<sub>2</sub>* is mérhető a kondenzátumban, ezekről azonban egyelőre kevés ismeretünk van. Annyit tudunk, hogy a prosztoglandin E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> és F<sub>2</sub>-szintje azonos asthmásokban, mint egészségesekben (2, 43).

A kondenzátumban mérhető az IL-4 (Th2 típusú gyulladásra jellemző) és az IFN- $\gamma$  (Th1 típusú gyulladásos mediátor) (54). Az IL-4 szintje emelkedett szteroidmentes asthmás gyermekek kondenzátumában, és az egészségesekével azonos szteroidot szedő asthmásokban, míg az IFN- $\gamma$  szintje csökkent mindkét asthmás csoportban. Ez a jelenség alátámasztja, hogy asthmában Th2 túlsúlyú gyulladásos folyamatok zajlanak, és egyben bemutatja, hogy a kondenzálás alkalmas módszer lehet a légutak élettani folyamatainak vizsgálatára is.

A kondenzátumban megtalálható a glutation, mint az oxidatív állapot markere, és aldehidek is, melyek az oxidatív károsodás mutatói (11). Asthmások betegségének exacerbációjában az előbbi szintje csökken, az utóbbié nő, orális szteroid adását követően mindkettő az eredeti szint irányába mozdul el, mutatva ezzel az exacerbatio során végbemenő oxidatív folyamatokat és a szteroidkezelés állapotjavító hatását.

Nemcsak különböző mediátorokat mértek a kondenzátumban, hanem vizsgálták annak pH-ját is.

Összehasonlították akut asthmások, 48 órán belül szteroidot kapott asthmások és egészségesek kondenzátumának pH-ját (32). Akut asthmában mintegy két (logaritmus)értékkel alacsonyabb pH-t találtak, mint egészségeseknél, és ezen betegek pH-ja szteroid adását követően az egészségesekének megfelelő értékre emelkedett.

Az ilyen alacsony pH az eozinofil sejtek necrosisához, és a nitrit NO-dá való alakulásához vezet, mely utóbbi magyarázhatja az asthmások emelkedett kilégzett NO-szintjét. Ezenkívül a kondenzátum pH-jának vizsgálata lehetőséget adhat a szteroidkezelés beállításához, mivel az „normalizálja” a légúti pH-t. Ugyanez a kutatócsoport alacsonyabb ammóniakoncentrációt mért a kondenzátumban egészségesekéhez képest (31). Mindemellett glutamináz-aktivitást mutattak ki *in vivo* a légutakban. A glutamináz a vese gyűjtőcsatornáiból ismert enzim; ammóniát termel a kiválasztott savas termékek közömbösítésére. Savas környezetben aktivitása emelkedik, interferon- $\gamma$  és tumor-necrosis faktor- $\alpha$  hatására viszont csökken *in vitro*. Ezek alapján feltételezhető, hogy a glutamináznak szerepe van a légúti pH szabályozásában.

Más csoport, ill. laboratóriumunk is foglalkozott a kondenzátum ammóniaszintjével (16, 60). A két tanulmány hasonlóan azt mutatta, hogy az ammónia intubált betegek kondenzátumában nem, illetve rendkívül alacsony koncentrációban detektálható. Ez arra enged következtetni, hogy a kondenzátum ammóniatartalma inkább a felső légutakból és a szájból származik.

Összefoglalva eddigi ismereteinket asthmában, a kondenzátum vizsgálata nemcsak kórélettani ismereteinket pontosíthatja, hanem segítséget jelenthet a betegség súlyossági besorolásában, a kezelés beállításában, követésében, amely jelenleg kizárólag a légzésfunkció és a betegek panaszai alapján történik, és kevésbé veszi figyelembe a légutakban zajló gyulladást és oxidatív stresszt. Ehhez azonban még széles körű és hosszú távú vizsgálatok szükségesek.

### Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Kevesebb adat áll rendelkezésre COPD-ben szenvedők kilégzett levegőjének kondenzátumáról. A legtöbb adatunk itt is annak  $H_2O_2$ - és TBARS-szintjéről van. COPD-s betegekben csaknem egy nagyságrenddel magasabb koncentrációt mértek mindkét mediátor esetében nem dohányzó egészségesekkel összehasonlítva (15, 50, 59).  $H_2O_2$  esetében további 3-szoros emelkedést találtak ehhez képest exacerbációban (15). COPD-s betegek dohányzási szokása nem mutatkozik meg sem a  $H_2O_2$ , sem a TBARS koncentrációjában (50). Egyik tanulmány sem mutatott ki kapcsolatot a  $H_2O_2$ -szint és a betegség súlyosságát jelző FEV<sub>1</sub>-érték között. Kéthetes szteroidkezelésnek nem volt hatása a kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációjára (18).

COPD-ben és egészségesekben is vizsgálták a  $H_2O_2$ -szintjének napi ingadozását (58). Szignifikáns emelkedés tapasztalható egy napon belül, bár kétségtelen, hogy három héttel később mért  $H_2O_2$ -koncentráció átlaga nem változott, és szórása is hasonló volt, mint a kiindulási érték. Nem kizárt azonban, hogy más vizsgált mediátorok esetében is hasonló napi ingadozást lehetne mérni.

A COPD-ben szenvedők nitrit és nitrozotiol szintje egészségesekéhez képest enyhén emelkedett, de ez az emelkedés közel sem olyan mértékű, mint súlyos asthmásokban (12).

Átlagosan mintegy 4-szer magasabb 8-izoprosztán-szintet lehet mérni COPD-sekben, mint egészséges nemdohányzóknál (44). Maga a dohányzás, amúgy légzőszervi betegségben nem szenvedőkben, kb. 2-szeresére emeli a 8-izoprosztán koncentrációját a kondenzátumban, sőt már egy szál cigaretta elszívása is kimutatható 8-izoprosztán-szint-növekedést mutat. Ez azért is fontos, mert a dohányzásnak jelentős szerepet tulajdonítunk a COPD patogenezisében, a 8-izoprosztán pedig jól mutatja a légutakban zajló oxidatív stresszt. Így ennek vizsgálata a betegség megítélésében és követésében is jó kiegészítő teszt lehet.

### Dohányzás

A dohányzás szabad gyökökkel és oxidánsokkal terheli az alsó légutakat, részint közvetlenül, részint a fagocytasejtek aktiválásán keresztül. Ez a magyarázata annak, hogy tünetmentes dohányosoknak mintegy 5-ször magasabb a kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációja, mint a nemdohányzóké (49).

Nincs azonban kapcsolat a  $H_2O_2$ -koncentráció és az elszívott cigaretták száma között. Emelkedett 8-izoprosztán-szint mérhető dohányosok kondenzátumában egészséges nemdohányzókhöz képest (44). Ellentmondásos közlemények jelentek meg a dohányosok nitrozotiol-szintjéről (5, 12), és nem találtak különbséget dohányosok és egészségesek más NO-hoz kötött termékei között sem, így nitrit-, nitrit + nitrát és nitro-tirozinszintek között (5).

Érdekes azonban, hogy már egy szál cigaretta elszívása is kimutatható emelkedést okoz a kondenzátum oxidatív stresszt jelző mediátoraiban, így emeli a kilégzett levegő  $H_2O_2$  (24), 8-izoprosztán- és nitrátszintjét (5, 44).

Az oxidatív stressz mediátorainak mérése a kondenzátumban segítségre lehet a dohányzás nyomon követésében, esetleg annak megállítására, hogy kik azok, akikben a dohányzással kapcsolatos tüdőbetegség kialakulásának kockázata nagy.

### Cystás fibrosis

A cystás fibrosis a leggyakoribb veleszületett halálos betegség. A külső elválasztású mirigyek autoszóm recesszív módon öröklődő megbetegedése, fő patofiziológiai eltérése az elektrolit transzport zavara. Számos szervet érint, melyek között a tüdő felelős leggyakrabban a halálos kimenetelért. A légutakban neutrofilejt dominanciájú gyulladás alakul ki. Várható lenne, hogy itt is emelkedik a kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációja. Ennek ellenére ebben a betegségben nem emelkedett, hanem tendenciájában inkább alacsonyabb  $H_2O_2$ -szintet mértek (26). A jelenség okát nem ismerjük. Elképzelhető, hogy ugyan sok  $H_2O_2$  termelődik, de abból csak keveset mérünk a kondenzátumban, mert az gyorsan reakcióba lép más reaktív anyagokkal, például szuperoxiddal. Egy másik magyarázat, hogy a cystás fibrosisban jellemző sűrű váladék akadályozza a  $H_2O_2$  diffúzióját a légutak lumenébe, így az kisebb mennyiség-

ben jelenik meg a kilégzett levegőben. Az is lehetséges, hogy a betegek légutaiban antioxidánsok közömbösítik az odakerülő  $H_2O_2$ -t. Vizsgálták cystás fibrosisos gyermekek  $H_2O_2$ -szintjét fertőzés okozta exacerbációban, ill. annak antibiotikumterápiája során (36). A kezelés végén alacsonyabb  $H_2O_2$ -koncentrációt mértek a terápia megkezdése előtti kiindulási értékhez képest, míg ezzel egyidejűleg javult a betegek FEV<sub>1</sub>-értéke. Ezek alapján cystás fibroszisban a  $H_2O_2$  nem elsősorban a légúti gyulladás megítélésére, mint inkább a fertőzés okozta exacerbáció kezelésének követésére használható.

Cystás fibroszisban emelkedik a kondenzátum *nitro-rozin* koncentrációja (6). Elképzelhető, hogy a gyulladás során keletkező fokozott mennyiségű NO nitro-tirozinná alakul tovább, és ez magyarázza azt a tényt, hogy miért mértek jellemzően alacsony kilégzett NO-szintet cystás fibroszisban, annak ellenére, hogy a kilégzett NO a gyulladás markere. Hasonlóan emelkedett szinteket találtak *nitrit* (27, 57) és *nitro-zotiol* (12) esetében is. Az egészségeseknél magasabb nitritszint cystás fibroszisban szenvedő gyermekekben is kimutatható (19). Az oxidatív stresszt mutató *8-izoprosztán-szintje* is mintegy 2,8-szer magasabb cystás fibroszisban, mint egészségesekben (46).

Kutatócsoportunk megmérte a kondenzátum  $Na^+$  és  $Cl^-$ -tartalmát (7). Ezen ionok nagyon alacsony koncentrációban találhatók a mintákban, csak 25-szörös koncentráció után mérhető benne. Nem találtunk szignifikáns különbséget cystás fibroszis betegek és egészségesek kondenzátumának iontartalma között.

Tate és mtsai légúti savasodást állapítottak meg cystás fibroszis betegek kondenzátumának pH-mérésével, mely exacerbatio alatt további romlást mutatott (57). Antibiotikum adását követően a pH újra emelkedett.

### Bronchiectasia

Ebben a betegségben egyelőre csak a  $H_2O_2$ -koncentrációt vizsgálták a kondenzátumból. Egészségesekhez képest mintegy 3–4-szer magasabb értéket mértek bronchiectasiában (40, 41). További emelkedés mutattak ki, ha a beteg tüdejében *Pseudomonas aeruginosa* kolonizáció alakult ki (40). Nincs különbség a szteroiddal kezelt és szteroidmentes betegek  $H_2O_2$ -szintjében. Mindkét tanulmány szerint a kondenzátum  $H_2O_2$ -szintje negatívan korrelál a légzésfunkcióval (FEV<sub>1</sub>). Pozitív kapcsolat van a  $H_2O_2$ -szint és a köpet neutrofil sejtszáma, a betegség tüneti pontszáma (scorja), és a betegség CT alapján megállapított kiterjedtsége között (40). Ezek szerint a  $H_2O_2$ -koncentráció meghatározása egyszerű, noninvazív módja a betegség súlyosságának és kiterjedésének, a tüdőfunkció romlásának és a neutrofilsejtes gyulladás mértékének megítélésében.

### Felnőttkori légzési distressz szindróma (ARDS)

Már 1986-ban kimutatták, hogy emelkedett a  $H_2O_2$ -szintje ARDS-ben (4), amit később más vizsgálatok is megerősítettek (39, 56). A méréseket mechanikusan lélegeztetett betegeken végezték. Kimutatták,

hogy az akut hypoxia okozta légzési zavarok közül nemcsak ARDS-ben emelkedett a  $H_2O_2$ -szintje, hanem más fokális infiltrációval járó kórképekben is, melyek nem merítik ki az ARDS kritériumát (56). Ez alátámasztja azt az elképzelést, hogy a reaktív oxigén gyökök részt vesznek az ARDS és más hypoxia okozta kórképek kialakulásában. A kilégzett levegő  $H_2O_2$ -koncentrációja segítségével nagy, 80% fölötti szenzitivitással és specificitással lehetett elkülöníteni az ARDS-t más, infiltrációval nem járó légzési elégtelenségektől. A  $H_2O_2$ -hoz hasonlóan emelkedett a kilégzett levegő kondenzátumának *8-izoprosztán-szintje* is, ami további bizonyítékként szolgál az ARDS oxidatív stresszel való szoros kapcsolatára, és lehetőséget nyújthat ezen betegek állapotának noninvazív megítélésére (10).

### Egyéb állapotok

A hepatocita növekedésfaktort (hepatocyte growth factor) számos szerv mesenchymalis sejte tudja termelni. Fokozott mennyiségben van jelen szöveti károsodást követően. Erre alapozva kutatók megvizsgálták, hogy megtalálható-e a kondenzátumban, ill. ha igen, akkor tüdőgyulladást követően emelkedik-e a szintje (48). Eredményeik szerint mindkét kérdésre a válasz igen. Magasabb szintje valószínűleg a tüdőgyulladást követő elhúzódó „javítási” mechanizmusok következménye, azok tükröződése.

Nem kissejtes tüdőrákban vizsgálták a kilégzett levegő IL-6-szintjét (9). Magasabb szintet találtak, mint az egészséges kontrollokban. Ha a betegcsoportot tovább bontották a daganat súlyossága szerint, akkor a kondenzátum IL-6-szintje a súlyossággal arányosan növekedett. Lehetséges, hogy a tüdőrák korai diagnózisában használni tudjuk majd ezt a módszert.

Alvási apnoeában szenvedőket és elhízott személyeket is vizsgáltak (8). Mérték a kondenzátum *8-izoprosztán-szintjét*, mint az oxidatív stressz mutatóját, és az IL-6 koncentrációját, mint a gyulladás markerét. Mindkettő emelkedett volt alvási apnoeában az egészségesekhez képest és az elhízottakhoz viszonyítva is, míg a kövér alanyokban magasabb IL-6-szintet mértek, mint az egészségesekben. Mindkét marker korrelációt mutatott az alvási apnoe súlyosságával. Elképzelhető, hogy ezen mediátorok alkalmazása alkalmas lehet az elhízott személyek szűrésére és követésére.

### Összegzés

A kilégzett levegő kondenzálásának nagy előnye, hogy a kondenzátum gyűjtése noninvazívan történik, az abból mért mediátorok pedig közvetlenül a légutakból származnak. Ilyenformán egyesíti magában a légzésfunkció noninvazív jellegét és a bronchoalveoláris lavage közvetlen információnyerését, melyeknek jó kiegészítő vizsgálata lehet. Továbbá könnyen, különösebb képzettség nélkül kivitelezhető, egyszerű módszer. A vizsgált alany számára nem megterhelő, minden korú és súlyosságú beteggel a mérések elvégezhetőek. A vizsgálatnak nincs kocká-



zata. Lehet mérést végezni ambulánsan, és az intenzív osztály lélegeztetett betegein is. A műszer szállítható.

A használhatóságát korlátozza, hogy egyelőre nincs általánosan elfogadott ajánlás a mintagyűjtés kivitelezésére. Hiányosak az ismereteink arról, hogy mi a pontos eredete a kondenzátum mediátorainak, és arról is, hogy pontosan milyen mértékben keveredik nyál a mintákba (23). További vizsgálatokat kíván az, hogy a légutak egy meghatározott területéről mintát véve megtudjuk a kondenzátumban mérhető mediátorok pontos származási helyét. A jelenleg birtokunkban levő mérési módszereket használva nehézséget okoz az is, hogy bizonyos mediátorok nagyon alacsony koncentrációban vannak jelen a kondenzátumban, gyakran a mérési határ alsó szintjén, ahol a mérések pontossága bizonytalan. A klinikai használhatóságához pedig hiányoznak egyelőre a széleskörű és hosszú távú vizsgálatok.

Összefoglalva, a kilégtett levegő kondenzátumának vizsgálata intenzíven kutatott és gyorsan fejlődő terület, mely a jövőben segítséget jelenthet a tüdőbetegségek jobb megismerésében, a diagnózis és a betegség súlyosságának pontosabb megítélésében, a kezelés finomabb beállításában.

A közleményhez kapcsolódó kutatómunka a szerzők laboratóriumában az OTKA (T 043396) és az ETT (T06-160/2001) támogatásával folyik.

**IRODALOM:** 1. Antczak, A., Kurmanowska, Z., Kasielski, M. és mtsai: Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients. *Respir. Med.*, 2000, 94, 416-421. – 2. Antczak, A., Montuschi, P., Kharitonov, S. és mtsai: Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 166, 301-306. – 3. Antczak, A., Nowak, B., Shariati, B. és mtsai: Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, 1997, 10, 1235-1241. – 4. Baldwin, S. R., Simon, R. H., Grum, C. M. és mtsai: Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, 1986, 1, 11-14. – 5. Balint, B., Donnelly, L. E., Hanazawa, T. és mtsai: Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax*, 2001, 56, 456-461. – 6. Balint, B., Kharitonov, S. A., Hanazawa, T. és mtsai: Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2001, 17, 1201-1207. – 7. Barát, E., Huszár, É., Vass, G. és mtsai: Measurement of sodium chloride and adenosine concentration exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J.* 2002, 20, 281S. – 8. Carpagnano, G. E., Kharitonov, S. A., Resta, O. és mtsai: Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 2002, 122, 1162-1167. – 9. Carpagnano, G. E., Resta, O., Foschino-Barbaro, M. P. és mtsai: Interleukin-6 is increased in breath condensate of patients with non-small cell lung cancer. *Int. J. Biol. Markers.*, 2002, 17, 141-145. – 10. Carpenter, C. T., Price, P. V., Chrisman, B. W.: Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*, 1998, 144, 1653-1659. – 11. Corradi, M., Folesani, G., Andreoli, R. és mtsai: Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2003, 167, 395-399. – 12. Corradi, M., Montuschi, P., Donnelly, L. E. és mtsai: Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2001, 163, 854-858. – 13. Cunningham, S., McCole, J. R., Ho, L. P. és mtsai: Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2000, 15, 955-957. – 14. Csoma, Zs., Kharitonov, S. A., Balint, B. és mtsai: Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in

childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 166, 1345-1349. – 15. Dekhuijzen, P. N. R., Aben, K. K. H., Dekker, I. és mtsai: Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1996, 154, 813-816. – 16. Effros, R. M., Hoagland, K. W., Bosbous, M. és mtsai: Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 165, 663-669. – 17. Emelyanov, A., Fedoseev, G., Abulimity, A. és mtsai: Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest*, 2001, 124, 1136-1139. – 18. Ferreira, I. M., Hazari, M. S., Gutierrez, C. és mtsai: Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effect of inhaled beclomethasone. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2001, 164, 1012-1015. – 19. Formanek, W., Inci, D., Lauener, R. P. és mtsai: Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, 487-491. – 20. Ganas, K., Loukides, S., Papatheodorou, G. és mtsai: Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir. Med.*, 2001, 95, 649-654. – 21. Gessner, C., Kuhn, H., Seyfarth, A. J. és mtsai: Factors influencing breath condensate volume. *Pneumologie.*, 2001, 55, 414-419. – 22. Griese, M., Latzin, P., Bech, J.: A noninvasive method to collect nasally exhaled air condensate in humans of all ages. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31, 915-920. – 23. Griese, M., Noss, J., Bredow, C.: Protein pattern of exhaled breath condensate and saliva. *Proteomics* 2002, 2, 690-696. – 24. Guatura, S. B., Martínez, J. A., Santos Bueno, P. C. és mtsai: Increased exhalation of hydrogen peroxide in healthy peroxide in subjects following cigarette consumption. *Sao Paulo. Med. J.*, 2000, 118, 93-98. – 25. Hanazawa, T., Kharitonov, S. A., Barnes, P. J.: Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2000, 162, 1273-1276. – 26. Ho, L. P., Faccenda, J., Innes, J. A. és mtsai: Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 103-106. – 27. Ho, L. P., Innes, J. A., Greening, A. P.: Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. *Thorax*, 1998, 53, 680-684. – 28. Horváth, I.: Új utak az asthma diagnózisában, monitorozásában: kilégtett nitrogén monoxid. *Medicina Thoracalis*, 2000, 53, 176-180. – 29. Horváth, I., Donnelly, L. E., Kiss, A. és mtsai: Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998, 158, 1042-1046. – 30. Horváth, I., MacNee, W., Kelly, F. J. és mtsai: „Haemoxygenase-1 induction and exhaled markers of oxidative stress in lung diseases”, Summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999. *Eur. Respir. J.*, 2001, 18, 420-430. – 31. Hunt, F. J., Erwin, E., Palmer, L., és mtsai: Expression and activity of pH-regulatory glutamine in the human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 165, 101-107. – 32. Hunt, F. J., Fang, K., Malik, R. és mtsai: Endogenous airway acidification: implications for asthma pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2000, 161, 694-699. – 33. Hunt, J., Byrnes, R. E., Ignarro, L. J. és mtsai: Condensed expired nitrite as a home marker for acute asthma. *Lancet*, 1995, 346, 1235-1236. – 34. Huszár, É., Vass, G., Vizi, É., és mtsai: Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur. Respir. J.*, 2002, 20, 1393-1398. – 35. Jöbsis, Q., Raatgeep, H. C., Hermans, P. W. és mtsai: Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur. Respir. J.*, 1997, 10, 519-521. – 36. Jöbsis, Q., Raatgeep, H. C., Schellekens, S. L. és mtsai: Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment. *Eur. Respir. J.*, 2000, 16, 95-100. – 37. Kharitonov, S. A., Barnes, P. J.: Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2001, 163, 1693-1722. – 38. Kharitonov, S. A., Donnelly, L. E., Montuschi, P. és mtsai: Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax*, 2002, 57, 889-896. – 39. Kietzmann, D., Kahl, R., Müller, M. és mtsai: Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and ARDS. *Intensive. Care. Med.*, 1993, 19, 78-81. – 40. Loukides, S., Bouros, D., Papatheodorou, G. és mtsai: Exhaled H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest*, 2002, 121, 81-87. – 41. Loukides, S., Horváth, I., Wodehouse, T. és mtsai: Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998, 158, 991-994. – 42. Manolis, A.: The diagnostic potential of breath analysis.

Clin. Chem., 1983, 29, 5-15. – 43. Montuschi, P., Barnes, P. J.: Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. J. Allergy. Clin. Immunol., 2002, 109, 615-620. – 44. Montuschi, P., Collins, J. V., Ciabattoni, G. és mtsai: Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162, 1175-1177. – 45. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattoni, G. és mtsai: Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, 160, 216-220. – 46. Montuschi, P., Kharitonov, S. A., Ciabattoni, G. és mtsai: Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. Thorax, 2000, 55, 205-209. – 47. Mutlu, G. M., Garey, K. W., Robbins, R. A. és mtsai: Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 731-737. – 48. Nayeri, F., Millinger, E., Nilsson, I. és mtsai: Exhaled breath condensate and serum levels of hepatocyte growth factor in pneumonia. Respir. Med., 2002, 96, 115-119. – 49. Nowak, D., Antczak, A., Krol, M. és mtsai: Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers. Eur. Respir. J., 1996, 9, 652-657. – 50. Nowak, D., Kasielski, M., Antczak, A. és mtsai: Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. Respir. Med., 1999, 93, 389-396. – 51. Bowler, R. P., Crapo, J. D.: Oxidative stress in allergic respiratory diseases. J. Allergy. Clin. Immunol., 2002, 110, 349-356. – 52. Roberts, L. J., Morrow, J. D.: The isoprostanes: novel markers of lipid peroxidation and potential mediators of oxidant injury. Adv. Prostagland. Thrombox. Leukot. Res., 1995, 23, 219-224. – 53. Scheideler, L., Manke, H. G.,

Schwulera, U. és mtsai: Detection of nonvolatile macromolecules in breath: a possible diagnostic tool? Am. Rev. Respir. Dis., 1993, 148, 778-784. – 54. Shahid, S. K., Kharitonov, S. A., Wilson, N. M. és mtsai: Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, 1290-1293. – 55. Sidorenko, G. I., Zbrovskii, E. I., Levina, D. I.: Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function). Ter. Arkh., 1980, 52, 65-68. – 56. Sznajder, J. I., Fraiman, A., Hall, J. B. és mtsai: Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure. Chest., 1989, 96, 606-612. – 57. Tate, S., MacGregor, G., Davis, M. és mtsai: Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. Thorax, 2002, 57, 926-929. – 58. van Beurden, W., Dekhuijzen, P. N., Harff, G. A. és mtsai: Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. Respiration., 2002, 69, 211-216. – 59. van Beurden, W. J., Harff, G. A., Dekhuijzen, P. N. és mtsai: An efficient and reproducible method for measuring hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. Respir. Med., 2002, 96, 197-203. – 60. Vass, G., Huszár, É. Barát, E. és mtsai: Comparison of nasal and oral inhalation during exhaled breath condensate collection. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, 167, 850-855. – 61. von Pohle, W. R., Anholm, J. D., McMillan, J.: Carbon dioxide and oxygen partial pressure in expiratory water condensate are equivalent to mixed expired carbon dioxide and oxygen. Chest., 1992, 101, 1601-1604.

(Vass Géza dr. Budapest, Pihenő út 1. Pf. 1. 1529  
e-mail: vassgeza@koranyi.hu)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## 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 képződiagnosztika újabb, fontos ismerveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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



## Struma lingualis

Oláh Zsolt dr.<sup>1</sup>, Vámos Árpád dr.<sup>1</sup>, Kovács Ilona dr.<sup>2</sup> és Balázs Csaba dr.<sup>1</sup>

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, III. Belgyógyászat, Debrecen  
(osztályvezető főorvos: Balázs Csaba dr.)<sup>1</sup>  
Patológia (osztályvezető főorvos: Kovács Ilona dr.)<sup>2</sup>

A struma lingualis egy ritka fejlődési rendellenesség, melynek incidenciája 1:100 000. Ectopiás pajzsmirigyről van szó, melyet leggyakrabban gyermekkorban és fiatal felnőttkorban, ritkábban a menopausa körül diagnosztizálnak. Nyelvgyöki tumorként jelentkezik, mely elsősorban lokális panaszokat okozhat, gyakran hypothyreosisal, esetleg növekedésbeli és mentális retardációval társulva. A szerzők egy 23 éves nő kapcsán ismertetik a struma lingualis jellemvonásait, diagnosztikáját, terápiáját, kitérve a feltételezett patomechanizmusra és a malignus átalakulás esetleges veszélyére is. Esetükben a struma lingualis diagnózisát már 17 éves korban megállapították, további kezelés és részletes kivizsgálás azonban nem történt. Hat évvel később lokális panaszok miatt, euthyrosisos állapotban jelentkezett a fiatal nő szakrendelésükön. Tekintettel a szuppressziós terápia sikertelenségére, végül műtéti megoldás történt.

**Kulcsszavak:** ectopiás pajzsmirigy, nyelvgyöki struma, hypothyreosis

**Lingual thyroid.** Lingual thyroid is a rare embryological aberration with incidence of 1:100 000. It is an ectopic thyroid tissue. In most cases, it is diagnosed in childhood and young adulthood but frequently around menopause. It appears as a mass on the base of the tongue causing mostly local symptoms often with hypothyroidism, rarely with thrive and mental retardation. Authors describe the features, diagnosis and therapy of lingual thyroid with the case of a 23-year-old woman. They analyze the probable pathomechanism and potential risk of malignant transformation of lingual thyroid. In this case, the diagnosis was described at the age of 17, but therapy or further investigation did not take place then. Six years later the patient visited our surgery with local complaints in euthyroid phase. Since the suppression therapy proved to be unsuccessful, the problem was finally solved by operation.

**Key words:** ectopic thyroid, lingual thyroid, hypothyroidism

A pajzsmirigy az endoderma által a primitív pharynxban alkotott tuberculum thyroideumból fejlődik ki, mely a fogamzást követő 8–9. napon jelenik meg. Innen történik a kezdetleges pajzsmirigy hámcsap alakjában történő leszállása annak végleges helyére, a trachea elé. Itt egyesül a 4. garattasakból származó, mindkét oldalt megjelenő szövetmasszával és további szöveti burjánzással két lebenyt, ill. bennük mirigyszerű végkamrákat alkot. A fentiekben leírt fejlődési folyamat a fogamzást követő 1–5 hét során zajlik le. A leszállás során létrejött endodermális hámcsap – ductus thyreoglossus – egy ideig még megmarad, majd elsorvad. A pajzsmirigy primordium tökéletlen leszállása következtében kialakult helyzeti rendellenességet az első hazai leírók – nemzetközi ajánlás nyomán – a cryptothyreoidismus névvel illeték, mely így a primer telep leszállási vonala mentén – a foramen coecumtól a praetrachealis területéig – bármely lokalizációban létrejött ectopiás elhelyezkedésű pajzsmirigyszövetet foglalja magában (13, 14).

Ezen csoporton belül a magyar szakirodalomban – kissé helytelenül – elterjedt a „struma lingualis” kifejezés, melyet a migráció teljes elégtelensége eredményez. Hangsúlyozni szeretnénk azonban, hogy a legtöbb esetben nem valódi golyváról, hanem rendellenes helyzetű pajzsmirigyről van szó, így helyesebb és kifejezőbb talán „nyelvgyöki pajzsmirigy”-ről beszélni. A továbbiakban a két kifejezést egymás szinonimájaként használjuk, kiemelve és mindenki figyelmébe ajánlva a fent leírtakat. Ectopiás pajzsmirigyét egyébként extrém ritkaságként leírtak már a medias-tinumban (2), a tracheában (8), a szívben (18) és az oesophagusban (16) is, nyelvgyöki pajzsmirigyről pedig elsőként Hickman számolt be Londonban, 1869-ben, egy újszülött – a születést követően 16 órával kialakult – fulladásos halála kapcsán (10).

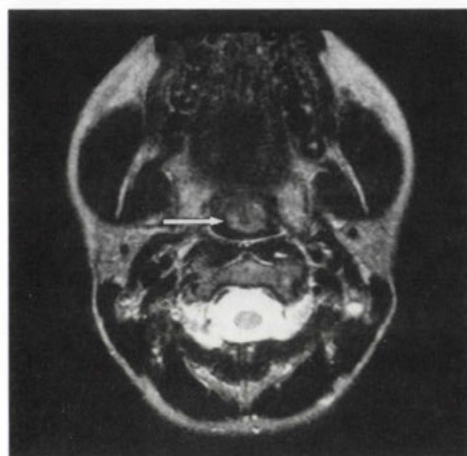
### Esetismertetés

Osztályunk endokrinológiai szakrendelésén egy 23 éves, jó általános állapotú nő jelentkezett házi orvosi beutalóval kellemetlen szájszag, szájüregben jelentkező idegentest-ér-

**Rövidítések:** FT3 = szabad (free) trijódótironin; FT4 = szabad (free) tiroxin; T3 = trijódótironin; T4 = tiroxin; TTF = pajzsmirigy transzkripció faktor (thyroid transcription factor)



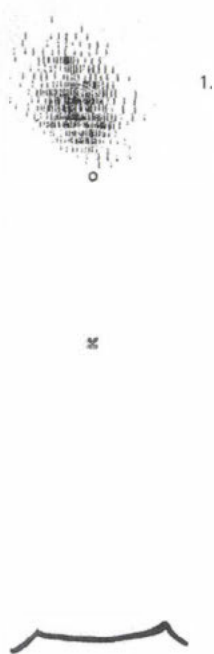
1. ábra: A fizikális vizsgálat során észlelt nyelvgyöki terime



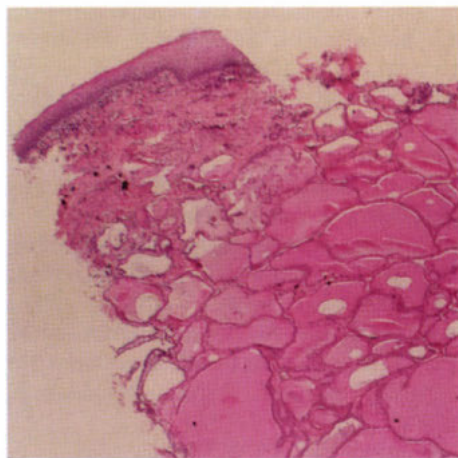
3. ábra: Struma lingualis MR-felvétele

zés miatt. Anamnéziséből kiemelendő a 17 éves korában rutin fogászati vizsgálat során észlelt nyelvgyöki terime által indokolt kivizsgálás, melynek során szájszészeti osztályon biopszia történt, mely szabályos szerkezetű pajzsmirigyszövetet igazolt. Emellett a laboratóriumi vizsgálatokkal (TSH, T3, T4) euthyreoid stádiumot észleltek, és „struma lingualis” diagnózissal otthonába bocsátották. A közben eltelt 6 év alatt további kivizsgálás, kontrollvizsgálat nem történt. Fizikális vizsgálat során a nyelvgyök közepvonalában egy kb.  $1,5 \times 1,5 \times 2$  cm-es, barázdált felszínű szövetmasszát észleltünk (1. ábra). Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatokkal euthyreoid stádiumot találtunk. I-<sup>131</sup> szcintigráfia történt, mely jódfelvételt csak a nyelvgyök vetületében igazolt (2. ábra). Fül-orr-gégészeti és MR- vizsgálatot (3. ábra) végeztünk az alapállapot rögzítése céljából. Biopszia is történt, mely malignitást nem igazolt.

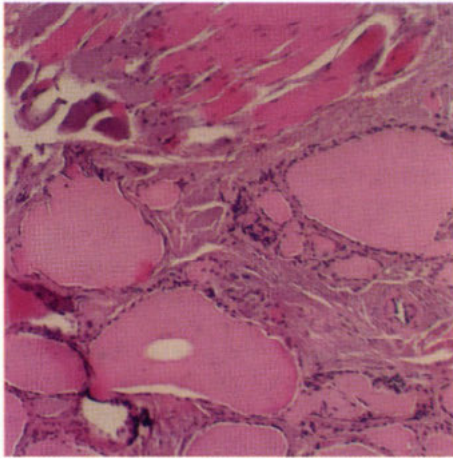
Az irodalom által is javasolt szuppressziós terápiát indítottuk el (100 µg T4) a méret csökkentése céljából. Pár hét elteltével azonban páciensünk ismét jelentkezett, mert a nyelvgyöki struma növekedését, szubjektív panaszainak fokozódását, illetve a strumából vérzést észlelt. Ismételt vizsgálatok (MR, fül-orr-gégészeti) elvégzését javasoltuk, majd azok eredményétől függően terápiamódosítást. Háromféle terápiás lehetőség állt rendelkezésünkre. Egyik a T4 adagjának emelése volt, ez ellen szólt azonban az eddigi terápia mellett jelentkező progresszió és a megfelelő hatás eléréséhez szükséges várhatóan hosszú időtartam. A radiojódkezelés is felmerült alternatívaként, jelen esetben azonban a beteg fiatal, fertilis kora, a hatás kialakulásához vezető időtartam hosszúsága miatt ez csak elméleti megfontolás tárgyát képezte. Amennyiben a további vizsgálataink objektivizálták volna a progressziót, úgy – tekintettel a panaszok alapján felmerülő és biztonsággal ki nem zárható malignitás lehetőségére is – a műtéti megoldás tűnt volna ideálisnak, legjobb esetben autotranszplantációval. A lehetőségek vázolását követően azonban páciensünk átmenetileg megszakította a velünk való együttműködést. Pár hónap múlva jelentkezett ismét rendelésünkön. A hozott dokumentációk alapján ezen idő alatt egy másik – a beteg által választott, az operációt is végző – intézetben nyaki CT-



2. ábra: Pajzsmirigy szcintigráfia struma lingualis esetén  
1: struma lingualis, 2: jugulum, o: állcsúcs, x: cartilago thyroidea



4. ábra: Struma lingualis szövettani képe: az ábrán jól látható a szájnyálkahártya többrétegű el nem szarusodó laphámja



5. ábra: Struma lingualis szövettani képe: a pajzsmirigyszövet mellett a nyelv harántcsíktolt izomzata látható

vizsgálat történt, majd lézertechnikával a nyelvgyöki pajzsmirigy excisiója. A szövettani vizsgálat malignitás lehetőségét kizárta (4. és 5. ábra). Ezt követően életfogytig javasoltuk a szubsztitúciós terápiát a hypothyreosis megelőzése végett, illetve kontrollvizsgálatokra azóta is rendszeresen visszajár. Legutóbb ismételt – a műtét óta első alkalommal – pajzsmirigy szcintigráfiát végeztünk, mely során szcintigram az alacsony jódfelvétel miatt nem volt készíthető, recidívára gyanús jelet nem találtunk, és az alkalmazott terápia mellett euthyreoid állapotot észleltünk.

## Megbeszélés

A cryptothyreoidismussal a magyar irodalomban elsőként *Laczi és mtsai* foglalkoztak behatóan 1973-ban, egy pubertás előtt eltávolított cryptogen thyreoidea következményeként kialakult juvenilis hypothyreosis esete kapcsán, majd ezt követően 1980-ban újabb három eset bemutatására került sor (13, 14).

A nyelvgyöki struma előfordulási aránya 1:100 000 (7, 20). Női dominancia jellemzi, miután nőkben 4–7-szer gyakrabban fordul elő. Klinikai manifesztációját illetően két csúcás észlelhető. Leggyakrabban gyermekkorban – sokszor csecsemőkorban, az első vizsgálatok során –, a pubertás alatt és a menopausa körül diagnosztizálják (1, 7, 12, 20). A malignus átalakulás előfordulását illetően – tekintettel az ectopiás pajzsmirigy ritkaságára és sok esetben a megfelelő dokumentáció és követés hiányára – az irodalmi adatok nem egységesek, bár a szerzők abban egyetértenek, hogy ez a szövődmény nagyon ritka. Egyes adatok szerint nem gyakoribb, mint az orthotopicus pajzsmirigynél (1, 20), míg mások szerint a nyelvgyöki strumák 1%-ában történik malignus átalakulás (4), mely jelentős kockázatnövekedést jelent, összevetve az átlagpopulációban észlelt 0,003%-os morbiditási aránnyal. Irodalmi adatok szerint a cryptothyreodismusban észlelt malignus tumorok 95%-a papillaris carcinoma, a két nemben azonos előfordulási gyakorisággal (20) [egyes felmé-

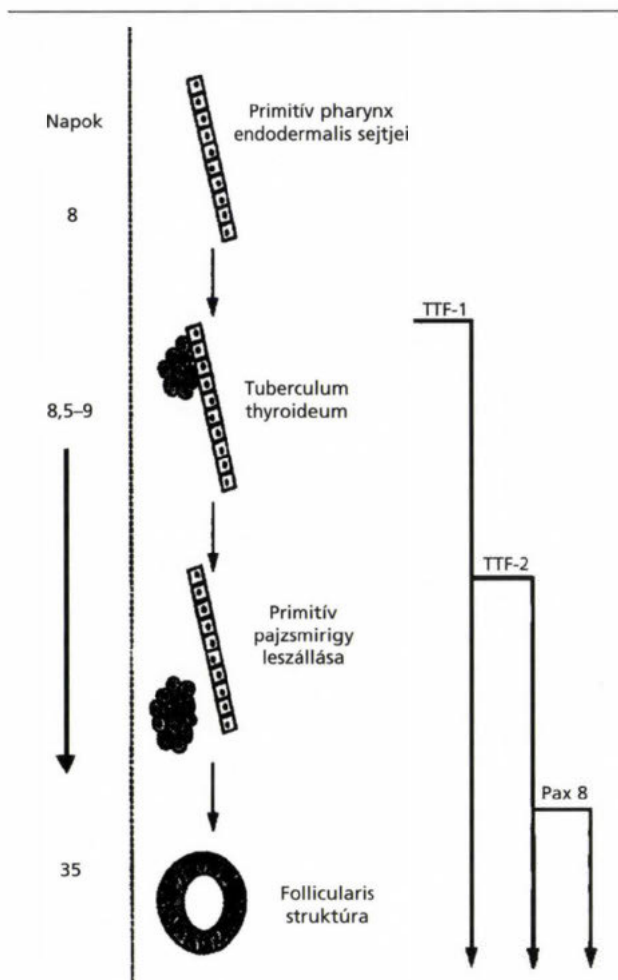
rések szerint férfi túlsúllyal (1)], az életkort illetően széles határokkal (12–86 év) (4).

A lingualis struma típusosan a papilla circumvalata és az epiglottis között a középvonalban helyezkedik el, esetleges szájüregi neoplasma gyanúját keltve. Lokális panaszként idegentest-érzést, dysphagiát, dyspnoét, dysphoniát okozhat, és vérzésforrásként szerepelhet. Fontos tény, hogy az esetek 33%-ában már első észlelésekor hypothyreosisal jár, melynek gyermekkorban köztudottan növekedésbeli és mentális retardáció lehet a következménye (15, 20).

A diagnosztikában elsődleges fontosságú, hogy a fent leírt megjelenés (középvonali szájüregi tumor) esetén gondoljunk ectopiás pajzsmirigy lehetőségére. A fizikális vizsgálat alapján feltételezett diagnózistunkat pajzsmirigy-szcintigráfiával tudjuk bizonyítani. A szcintigráfia során a nyelvgyök területében észlelünk aktivitást, illetve az esetek egy részében (irodalmi adatok szerint max. 30%) a pajzsmirigy egyébként várható vetületében is (12, 15, 20). A továbbiakban szükséges még képalkotó eljárások – CT vagy MR – elvégzése a nyelvgyöki struma méretének, anatómiai viszonyainak rögzítésére, mely a későbbiekben lehetővé teszi a progresszió megítélését, és esetleges műtét kapcsán az operatőrnek nyújt nélkülözhetetlen segítséget. Biopszia szükségességéről megoszlanak a vélemények. Vannak, akik eltekintenek a szövetszámítástól a vérzésveszélyre, ill. az akut thyreotoxicosis lehetőségére hivatkozva – ezen szerzők véleménye egyébként egyezik azzal, hogy a malignitás nem gyakoribb struma lingualisban (1). Mások – így magunk is – minden esetben biopsziát javasolnak, miután az ectopiás pajzsmirigy a fizikális és egyéb vizsgálatok számára – és így az esetleges malignitás korai felismerésére is – kevésbé hozzáférhető (19). Laboratóriumi vizsgálatok – TSH, fT3, fT4 – a hormonális status megítélésére, illetve a hypothyreoid betegek kiszűrésére mindenképpen elvégzendők.

A normális szerkezetű és funkciójú pajzsmirigy kifejlődéséhez 3 transzkripciófaktor – TTF1, TTF2, Pax8 – hibátlan működése szükséges (6. ábra) (6). A TTF1 gén inaktivációja a pajzsmirigy hiánya mellett komoly – az étellel összeegyeztethetetlen – tüdő- és agyi fejlődési rendellenességeket is okoz, így a TTF1 gén mutációját ezidáig nem sikerült kimutatni ectopiás pajzsmirigy hátterében. A TTF2 gén terméke a primitív pajzsmirigyszövet migrációjában vesz részt, mely a fogamzást követő 9–16. nap között történik (6). TTF2 génmutációt észleltek ectopiás pajzsmirigy, illetve agenesis mellett, melyhez gyakran szájpadhasadék, choanalis atresia is társul (5, 6). A Pax 8 transzkripciófaktor a thyreoglobulin és a thyreoperoxidáz expresszióját szabályozza, illetve a végső, follicularis struktúra kialakításáért felelős. Pax 8 génmutációt szintén leírtak már, felelőssé téve azt az észlelt pajzsmirigy-fejlődési rendellenességért (6).

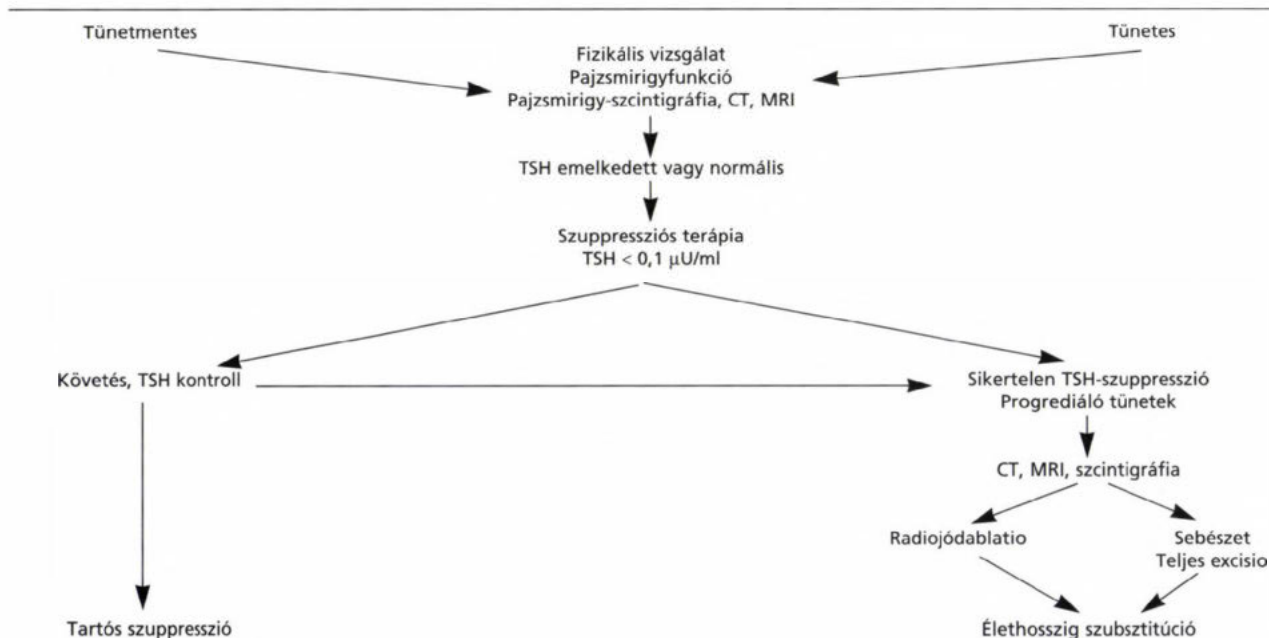
A struma lingualist általában – euthyreoid stádiumban is – kezelni kell, mert kezeletlen formában az esetek nagy részében előbb-utóbb hypothyreosis, illetve lokális tünetek alakulnak ki, melyek ritkán akut sebészeti beavatkozást is indokolttá tehetnek



6. ábra: A transzkripciós faktorok időbeli szerepe a pajzsmirigy kifejlődése során, jelezve a fogamzás óta eltelt napok számát

(vérzés, légúti szűkület). Az irodalom ezért első lépésként szuppressziós kezelést javasol mindaddig, amíg műtéti indikáció nem áll fenn (7. ábra) (20). Említésre méltó azonban, hogy vannak endokrinológusok, akik a panaszmentes, euthyreoid állapotú pácienseknél csak rendszeres ellenőrzést tartanak indokoltnak, terápiát nem (1). Műtéti indikációt képeznek a szuppressziós terápia ellenére továbbra is fennálló, progrediáló, vagy frissen jelentkező lokális tünetek (különösen a vérzés, dyspnoe, dysphagia), illetve malignitás gyanúja (20). Az operáció során a teljes ectopiás pajzsmirigyszövetet – mely mélyen a nyelvizmok közé is beterjed – el kell távolítani, majd a páciens szubsztitúciós terápiában kell részesíteni élete végéig, részben az euthyreoid állapot biztosítása, részben a recidíva megelőzése végett. Ideális megoldásnak tűnik az eddig már több-kevesebb sikerrel alkalmazott autotranszplantáció, amikor a lingualis pajzsmirigyet vagy a musculus sternocleidomastoideus alá, vagy a musculus rectus abdominisba ültetik át, mellyel elkerülhetjük a szubsztitúciós terápiát. Sikeres autotranszplantáció során is kialakul azonban átmeneti, kb. 4–6 hónapig tartó hypothyreoid állapot, amíg a transzplantált pajzsmirigy visszanyeri teljes funkcióját (1, 3, 9).

A műtéti megoldás kapcsán meg kell említeni a lehetséges buktatókat, nehézségeket is: problémát okozhat a páciens intubálása (előfordult, hogy tracheostoma vált szükségessé), a nagyfokú vérzés, és – amennyiben nem sikerült az ectopiás pajzsmirigy totális eltávolítása – fennáll a recidíva veszélye (1, 3, 20). Nem kell viszont a posztoperatív parathyreopriv tetaniától tartani, mert a mellékpajzsmirigyek fejlődése a 3. és 4. garattasakból általában zavartalan, így anatómiai elhelyezkedésük is típusos, a nyakon, az egészségesen fejlődő pajzsmirigyszövet vetületében található (20).



7. ábra: Struma lingualis kezelése

A műtéti megoldás alternatívája a radiojódkezelés, elsősorban azoknál a betegeknél, akik számára a műtét, ill. a narkózis nagy kockázatot jelentene, vagy visszautasítják az operációt (20). A radiojódkezelés korai szövődménye lehet a pajzsmirigy volumenének átmeneti növekedése, melyet sugárthyreoiditis okoz, leggyakrabban az izotópkezelést követő 2–5. napon, elsősorban 150 Gy-nél nagyobb dózis alkalmazása esetén (17). Ez súlyosbíthatja a helyi kompressziós tüneteket, így ilyenkor nem szteroid gyulladásgátló, melyes esetben szteroid adása válhat szükségessé, melyek alkalmazása esetleg profilaxisként is szóba jön.

Másik lehetséges megoldás a frakcionáltan alkalmazott radiojódkezelés, amikor a céldózsist nem egyszerre kapja meg a beteg, hanem több részletben. A radiojódterápia ritka, korai szövődménye lehet még a thyreotoxicosis, mely csak átmeneti jelenség (17). Ilyenkor tüneti terápia indokolt, illetve szükség esetén lítium-karbonát alkalmazásával a hormonkiáramlás mérsékelhető. Késői szövődményként hypothyreosis lehetőségével kell számolnunk. A gondozás során rendszeresen kell ellenőrizni a pajzsmirigyfunkciót, illetve műtétet vagy radiojóddal végzett ablatiót követően pajzsmirigy-szcintigráfiával fel kell mérni, hogy maradt-e reziduális pajzsmirigyszövet, melyből a későbbiekben recidiva fejlődhet ki.

Összegzésként megállapítható, hogy a struma lingualis egy ritka fejlődési rendellenesség, amelyre azonban szájjüregi, középvonalai tumor esetén mindig gondolni kell, mert elhanyagolt, kezeletlen esetben komoly következményekkel, extrém ritkán akár halállal is járhat (10, 12).

Köszönetnyilvánítás: Munkánk az OTKA: T 037184 sz. pályázat támogatásával jött létre.

**IRODALOM:** 1. Alderson, D. J., Lannigan, F. J.: Lingual thyroid presenting after previous thyroglossal cyst excision. *J. Laryngol. Otol.*, 1994, 108, 341-343. – 2. Arriaga, M. A., Myers, E. N.: Ectopic thyroid in the retroesophageal superior mediastinum. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1988, 99, 338-40. – 3. Atiyeh, B. S., Abdelnour, A., Haddad, F. F. és mtsai: Lingual thyroid: tongue-splitting incision for transoral excision. *J. Laryngol. Otol.*, 1995, 109, 520-524. – 4. Bigotti, G., Coli, A.: Follicular carcinoma in lingual thyroid presenting as a late-rocervical mass. Case report and review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.*, 1997, 26, 142-146. – 5. Clifton-Bligh, R. J., Wentworth, J. M., Heinz, P. és mtsai: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet.*, 1998, 19, 399-401. – 6. Damante, G.: Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998, 139, 563-566. – 7. Douglas, P. S., Baker, A. W.: Lingual thyroid. *Br. J. Oral Maxillofacial Surg.*, 1994, 32, 123-4. – 8. Ferlito, A., Giarelli, L., Silvestri, F.: Intratracheal thyroid. *J. Laryngol. Otol.*, 1988, 102, 95-96. – 9. Hazarika, P., Siddiqui, A. S., Pujary, K. és mtsai: Dual ectopic thyroid: a report of two cases. *J. Laryngol. Otol.*, 1998, 112, 393-5. – 10. Hickman, W.: Congenital tumour of the base of the tongue, pressing down the epiglottis on the larynx and causing the death by suffocation sixteen hours after birth. *Trans. Pathology Soc., London*, 1869, 20, 160-163. – 11. Karmat, M. R., Kulkarni, J. N., Desai, P. B. és mtsai: Lingual thyroid: a review of 12 cases. *Br. J. Surg.*, 1979, 66, 537-539. – 12. Koch, C. A., Picken, C., Clement, S. C. és mtsai: Ectopic lingual thyroid: An otolaryngologic emergency beyond childhood. *Thyroid*, 2000, 10, 511-514. – 13. Laczi F., Julesz J., Szarvas F. és mtsai: TSH rezerv kapacitás mérése kryptothyreoidizmusban. *Orv. Hetil.*, 1980, 30, 1825-1826. – 14. Laczi, F., Selmezi, P.: A kryptothyreoidizmusról. *Orv. Hetil.*, 1973, 27, 1628-1630. – 15. Nienas, F. W., Gorman, C. A., Devine, K. D. és mtsai: Lingual thyroid. Clinical characteristics of 15 cases. *Ann. Intern. Med.*, 1973, 79, 205-10. – 16. Noyek, A. M., Friedberg, J.: Thyroglossal duct and ectopic thyroid disorders. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 1981, 14, 187-201. – 17. Nygaard, B., Faber, J., Hegedüs, L.: Acute changes in thyroid volume and function following 131-I therapy of multinodular goitre. *Clinical Endocrinology*, 1994, 41, 715-718. – 18. Pollice, L., Caruso, G.: Struma cordis. Ectopic thyroid goitre in the right ventricle. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986, 110, 452-453. – 19. Singh, H. B., Joshi, H. C., Chakravarty, M. és mtsai: Carcinoma of the lingual thyroid. *J. Laryngol. Otol.*, 1979, 93, 839-844. – 20. Williams, J. D., Sclafani, A., P., Slupchinski, O. és mtsai: Evaluation and management of the lingual thyroid gland. *Ann. Otol. Laryngol.*, 1996, 105, 312-316.

(Oláh Zsolt dr., Debrecen, Bartók Béla u. 2–26. 4043)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## könyveiből



### A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,  
Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés 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 idősebbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti 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



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Kassai Tibor

## **Helmintológia**

**Az állatok és az ember féregélszködők okozta bántalmái**

A könyv felöleli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

Kathryn M. Lewis

## **Az EKG alkalmazásának zsebkönyve**

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmiai felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza azokat az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmiai és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

E-mail: medkiado@axclero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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



# Krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis

Király Balázs dr.<sup>1</sup>, Feith Sándor dr.<sup>2</sup>, Barta Miklós dr.<sup>3</sup> és Oroszlán György dr.<sup>1</sup>

Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórháza, Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Oroszlán György dr.)<sup>1</sup>  
Ortopédiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szepesi János dr.)<sup>2</sup>  
Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Barta Miklós dr.)<sup>3</sup>

A krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis irodalmi ritkaság. Ennek ellenére nagy figyelmet érdemel, mivel a klasszikus osteomyelitis típusokhoz képest jóindulatú, az esetek zömében maradványtünet nélkül, spontán gyógyuló betegség. Felismerésével számos műtét, hosszas antimikrobás kezelés elkerülhető. A szerzők a kazuisztikai közleményükben egy 9 éves fiúgyermek esetén keresztül mutatják be a kórképet.

**Kulcsszavak:** osteomyelitis, krónikus, rekurrens, multifokális

**Chronic recurrent multifocal osteomyelitis.** The chronic recurrent multifocal osteomyelitis has been reported very rarely in the literature. However, its significance must be emphasized, because it is a spontaneously healing, benign disease, as compared to the classical forms of osteomyelitis. It leaves behind almost no residual symptoms, and many operations, long antimicrobial therapy may be avoided by diagnosing it. In this case report the authors provide the review of the disease through the history of a 9-year-old boy.

**Key words:** osteomyelitis, chronic, recurrent, multifocal

Az osteomyelitisek egy rendkívül ritka, széles körben kevésbé ismert típusa, a krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis (CRMO) elsősorban gyermekek és fiatal felnőttek betegsége. Első leírása 1972-ből származik Gideon és mtsai-tól (3). A betegség jóindulatú, antibiotikus kezelés, sebészi feltárás nélkül gyógyul. A diagnózis felállítása meghatározott diagnosztikus kritériumok alapján, több kórkép kizárása után lehetséges (6). A kórkép szélesebb körű ismeretével több esetben komoly veszélyekkel, szövődményekkel járó műtéti beavatkozások, több hetes megterhelő antimikrobás kezelések válhatnak feleslegessé. Esetismertetésünk jelentőségét növeli, hogy tudomásunk szerint ez a kórkép első hazai leírása.

## Esetismertetés

A 9 éves fiú két hete tartó, jobb térdtájéki fájdalom, mérsékelt duzzanat és bőrpír miatt kereste fel az ortopédiai szakrendelést. Általános állapota jó volt, szisztémás tünetek nem kísérték lokális panaszait. Anamnézisében direkt traumára, fertőzésre, illetve egyéb gyulladásos megbetegedésre utaló adat nem szerepelt. Az összehasonlító térdfelvétel (1. ábra) a jobb tibia proximalis meta-epiphysisében cystosus képletet ábrázolt. Meglepő módon a bal, teljesen tünetmentes femur distalis metaphysisében az ellenoldalihoz hasonló elváltozást találtunk. Konzervatív kezelés mellett csekély javulást tapasztalva további vizsgálatokat láttunk indokoltnak.

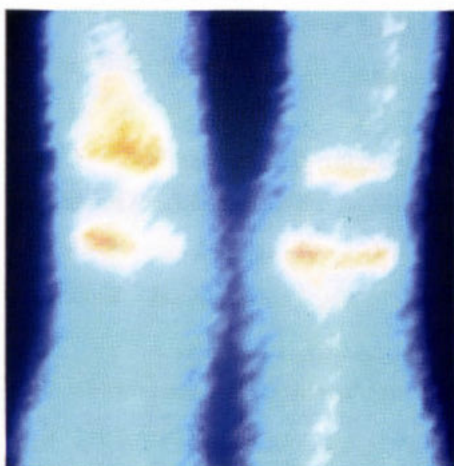
Laboratóriumi leletei közül kiemelendő a mérsékelt gyorsult süllyedés (32 mm/óra) és a jelzett leukocytosis

**Rövidítések:** CRMO = krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis



1. ábra: A két térd összehasonlító röntgenfelvétele

(10,17 G/l). Góckutatással kóroki tényezőt nem találtunk. Az ismételt összehasonlító térdfelvétel változást nem mutatott. Az elváltozásokat továbbra is cystáknak tartottuk. A nem egyértelmű röntgenmorfológia, a nem szűnő panaszok és az ismételt emelkedett mért aktivitási értékek miatt a gyulladásos eredetet elvetni nem tudtuk. Az autoimmun panel, tuberkulinteszt, csontanyagcsere utaló laboratóriumi vizsgálatok kórosat nem mutattak. A háromfázisú <sup>99m</sup>Tc izotópos csontszcintigráfias vizsgálat a jobb térdízület vetületében minden fázisban kóros aktivitásfokozódást írt le (2. ábra), ezzel felvetve az osteomyelitis lehetőségét. A bal femuron kóros nem ábrázolódt, retrospektív feltételezésünk szerint szubklinikus formában itt kezdődött a betegség, emiatt nem mutatta már aktívna a folyamatot a szcintigráfia. Ezt követően a jobb oldali érintett terület feltárása mellett döntöttünk, ezt indokolta a növekedési zóna közelsége is. A részben diagnosztikus exploráció során scleroticus falú cystát találtunk sárgás fibrinos bennéssel. A cystabennék leoltása során kórokozót kimutatni nem sikerült. A kórszövettani vizsgálat lymphocytás, plazmasejtes beszűrődést, granulocytákat, macro-



2. ábra:  $^{99m}\text{Tc}$  izotóp szcintigráfiai felvétel

phagokat tartalmazó granulációs szövetet és megvastagodott, fibroticus periosteumot írt le, krónikus osteomyelitist véleményezve. A diagnózis a hisztopatológiai és szcintigráfiai lelet ellenére sem volt egyértelmű a bal oldali, röntgenmorfológiailag azonos elváltozás és a spontán állapotjavulás miatt. Az MR-vizsgálat (3. ábra) a bal és a jobb oldali elváltozásokat azonosnak írta le. Így a csontbetegségek irodalmának kutatása során megismert CRMO diagnosztikus kritériumainak esetünk megfelelt. Betegünk 2 éve panaszmentes. Az elmúlt időszakban rendszeresen ellenőriztük, többször kontroll-röntgen-, MR-felvétel készült, melyek a csontlesiók szélén mérsékelt sclerotisatiót mutattak. Progressziót, egyéb csontokon hasonló elváltozást nem észleltünk.



3. ábra: MR-felvétel

## Megbeszélés

A CRMO ritka kórkép, első leírása óta mintegy 200 esetről értesülhettünk a nemzetközi irodalomból (5, 8). Ennek ellenére valószínűsíthető, hogy szegényes tünettana miatt sokkal több esetben nem került felismerésre, illetve egyéb csontbetegségként kezelték.

A CRMO-t szisztémás tünetek általában nem kísérik. A betegek lokális duzzanat, bőrpír, esetleg az

érintett ízület mozgáskorlátozottsága miatt keresték fel orvosukat. Mérsékeltén gyorsult süllyedésen, enyhe leucocytosison kívül egyéb laboratóriumi eltérés nem jellemzi (3, 6, 11). Jellemző az elhúzódó, enyhe lefolyás, illetve a változó intenzitású exacerbációk akár más-más csontokon (2, 4, 8, 9, 10).

A diagnózis felállítása a fenti tünetek és vizsgálati leletek alapján, egyéb multifokális csontelváltozással járó betegségek kizárása után történhet (6). Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a következő betegségek jöhetnek szóba: leukaemiák, neuroblastoma, histiocytosis-X. Ugyancsak el kell különíteni a klasszikus osteomyelitis formáktól (3, 7, 11).

Radiológiaiilag a csontelváltozások szubakut vagy krónikus osteomyelitisnek felelnek meg leginkább (6, 12). A gyulladás területén abscessus, fistula vagy sequester nem alakul ki (6, 12). A CRMO lokalizációja sem szokványos, bár főleg a hosszú csöves csontok betegegednek meg, több esetben a clavícula, a csigolyák, a medencecsont és a koponyacsontok érintettségét is leírták, ezért ha a betegség gyanúja felmerül, célszerű csaknem minden csontra kiterjedő képalkotó vizsgálatot kérni, ilyenkor a szcintigráfia elsőként jön szóba (6, 8, 12). Legspecifikusabb az MR, mellyel az betegség aktivitására, kiterjedésére lehet következtetni, segít a differenciáldiagnosztikában, környéki lágyrészfolyamatok felismerésében (6). A betegség hosszú távú követésére is az MR-vizsgálat javasolható (6, 12).

További diagnosztikus kritérium a szubakut, vagy krónikus osteomyelitisnek megfelelő nem specifikus hisztopatológiai kép. A szokványos mikrobiológiai vizsgálatokkal kórokozót kimutatni nem lehet (3, 4). A fentiek miatt a kórismezéshez a biopszia elengedhetetlen.

A viszonylag kisszámú publikáció ellenére a CRMO-t több betegséggel hozták kapcsolatba. Leggyakoribb kísérőbetegség a palmo-plantaris pustulosis, melyet számos közlemény megemlít (2, 5, 6, 9, 10, 11), de leírtak krónikus bélbetegséget (1), acne conglobatát, illetve SAPHO-szindrómát (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis és osteitis) (10, 11) CRMO kapcsán. Etiológiája a mai napig tisztázatlan. Egy esetben Coxiella-burneti fertőzés következményének tartották (9). Kezelése szintén nem specifikus. Általánosan elfogadott, hogy enyhébb esetekben legfeljebb tüneti nem szteroid gyulladásgátló kezelés jön szóba (4), ám néhány esetben sikeres szteroid-, illetve interferon-gamma-kezelésről is beszámoltak súlyosabb lefolyású manifesztáció esetén (5).

Esetismertetésünk elsődleges célja, hogy krónikusnak tűnő, tisztázatlan etiológiájú csontbetegségek esetén gondoljunk a krónikus rekurrens multifokális osteomyelitisre is a definitív diagnózis megállapítása előtt.

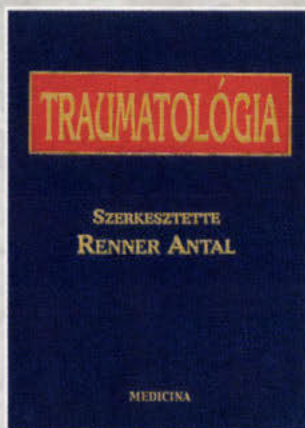
**IRODALOM:** 1. Bazrafshan, A., Zanjani, K. S.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis, *J. Pediatr. Surg.*, 2000, 35, 1520-1522. – 2. Gamble, J. G., Lawrence, A.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a distinct clinical entity. *Pediatr. Orthop.*, 1986, 6, 579-584. – 3. Giedion, A., Holthausen W., Masel L. F. és mtsai: Subacute and chronic „symmetrical” osteomyelitis. *Ann. Radiol.*, 1972, 15, 329-342. – 4. Girschick, H. J.,

Krauspe, R., Tschammler, A. és mtsai: Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur. J. Pediatr., 1998, 157, 28-33. – 5. Ishikawa-Nakayama, K., Sugiyama, E., Sawazaki, S. és mtsai: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis showing marked improvement with corticosteroid treatment. J. Rheumatol., 2000, 27, 1318-1319. – 6. Jurik, A. G., Egund, N.: MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Skeletal Radiol., 1997, 26, 230-283. – 7. King, S. M., Laxer, R. M., Manson D. és mtsai: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. Pediatr. Infect. Dis. J., 1987, 6, 907-911. – 8. Mandell, G. A., Contreras, S. J., Conard, K. és mtsai: Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J. Nucl. Med., 1998, 39, 1778-1783. – 9.

Poujol, A., Toesca, S., Di Marco, J. N. és mtsai: Recurrent osteitis and Coxiella burnetii: the relation to chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Arch. Pediatr., 1998, 5, 291-294. – 10. Roldan, J. C., Terheyden, H., Dunsche és mtsai: Acne with chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible as part of the SAPHO syndrome. Br. J. Oral Maxillofac. Surg., 2001, 39, 141-144. – 11. Sugimoto, H., Tamura, K., Fujii, T.: The SAPHO syndrome: defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. Eur. Radiol., 1998, 8, 800-806. – 12. Tan, B. S., Nayanar, V., Masberg, R. és mtsai: Two cases of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Radiological and scintigraphic findings. Australasian. Radiology., 1996, 40, 437-441.

(Király Balázs dr., Szombathely, Honvéd tér 1. 9700)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a Traumatológia esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

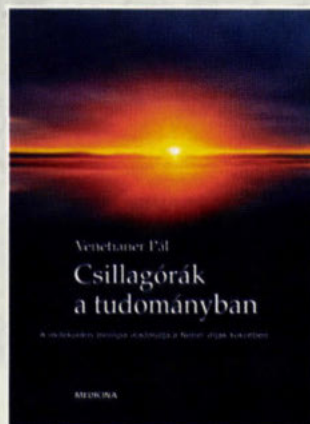
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

## Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagórái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszereszmélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, így módon a kórlefolyás alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvevő társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiás megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia családszintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a reálistól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünezhordozói a viselkedészavart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyerekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiás szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiás hatását alkalmazza. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tájgítja.



Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiájának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és a gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 × 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

## Az epilepszia krónikus gyógyszeres kezelése

Halász Péter dr.

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest (igazgató: Nagy Zoltán dr.)

### A kezelés célja és alapelvei

A kezelés célja a további rohamok kivédése, tartós rohammentesség biztosítása, lehetőség szerint gyógyszer mellékhatások nélkül és a beteg szociális integrációjának fenntartása, illetve megteremtése. Az epilepsziás szindrómától függően tartós rohammentesség után a betegek egy részénél a gyógyszerek elhagyhatók. A gyógyszeres kezelésben jelenleg használatos szerek nem alkalmasak az epilepsziás működészavar kialakulásának meggátolására, vagyis prevencióra nem használhatjuk őket. Egy részük alkalmas a rohamkészség megszüntetésére, vagy csökkentésére, mások inkább az epilepsziás izgalom terjedésének gátlására. Az epilepsziák kezelése nagyrészt inkább tüneti, mint oki. Mégis azt tapasztaljuk hogy szimptomás epilepsziában a rohamok tartós szünetelése valamilyen módon – lehetséges, hogy az epilepsziás „bejártság” csökkentésével – visszahat a görcskészségre is. Az idiopátiás parciális epilepsziákban a működészavar időszaki korfüggő jellege engedi meg a gyógyszerelés felüggesztését pubertás után. Ezzel szemben az idiopátiás génikusan determinált generalizált epilepsziák azon csoportjaiban, ahol a működészavar a pubertás után perzisztál, vagy éppen ezután keletkezik, a tartós rohammentesség biztosítása után is jelentkeznek rohamok, ha elhagyjuk a gyógyszerelést. Ezért itt a kezelést, mint valami kémiai protézist kell ajánlanunk. A gyógyszeres kezelés alapelvei a következők:

1. Az antiepileptikum-választék, az egyes szerek hatásmechanizmusának ismerete és a különböző epilepsziás tünetegyüttesek gyógyszeres befolyásolhatóságával kapcsolatban folyamatosan felhalmozódó tapasztalatok lehetővé teszik a típus-, illetve szindróma-specifikus gyógyszerelést (1. táblázat).

2. Az antiepileptikumok farmakokinetikai paramétereinek ismerete lehetőséget nyújt az egyes szerek terápiás potenciáljának minél teljesebb kihasználására, a napi dózisnak az adott beteg metabolikus sajátosságainak megfelelő beállítására, a túladagolásból eredő toxicitás elkerülésére, a kedvezőtlen gyógyszer-interakciók megelőzésére, illetve korrigálására. Az antiepileptikumok legfontosabb farmakokinetikai paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.

3. Jelenleg általánosan elfogadott elv, hogy a kezelést egy gyógyszerrel (monoterápia) indítjuk. Amennyiben a kezelés terápiás vérszint mellett, illetve toxi-

kus tünetek nélkül alkalmazható maximális dózissal sem hoz kielégítő eredményt, különböző taktikai megfontolásoktól függően (l. később) más monoterápiára váltjuk, vagy az eredeti szerhez kiegészítésül másik antiepileptikumot adunk (biterápia) (1. táblázat). Triterápia alkalmazása csak kivételesen, terápia-rezisztens esetekben, illetve ismertén kevésbé befolyásolható súlyos tünetegyüttesekben lehet indokolt.

4. A gyógyszeres kezelés hatékony ellenőrzése az antiepileptikumok nagyobbik hányadában (az új szereket is beleértve) a gyógyszerek szérumszintjének időszakos mérésével történhet. A vizsgálat alkalmazásának indikációit a 3. táblázat tartalmazza.

5. Az „új szerek” kipróbálása pár kivételtől eltekintve (pl.: vigabatrin West-szindrómában, lamotrigin idiopátiás generalizált epilepsziában fogamzóképes nőknek) a régiek sikertelensége esetén jön csak szóba és a hazánkban jelenleg érvényes rendelkezések szerint csak epileptológiai szakrendelés indíthatja és írhatja fel őket. Ezt elsősorban az új szerek lényegesen költségesebb volta indokolja.

### A gyógyszerbeállítás és krónikus kezelés gyakorlati kérdései

#### Mit adjunk?

Amennyiben inkább parciális epilepszia valószínű carbamazepin-, amennyiben idiopátiás generalizált epilepszia, valproát-készítmény a leginkább ajánlható. Ha nincs támpontunk a generalizált-parciális kérdés megválaszolására, úgy a legkisebb hibát akkor követjük el, ha valproáttal kezdünk, mivel ez a molekula mindkét mechanizmusban hatékony lehet. A carbamazepin-készítmények közül manapság már kezdetben is hajlunk rá, hogy retard készítményt adjunk, mivel ezeket csak naponta kétszer kell maximum bevenni és a gyógyszer vérszint egyenletesebb, kisebb az esélye mind a toxikus, mind a szubterápiás irányba történő kilengéseknek. Egyes speciális szindrómák esetében az első választás lehet más szer is (3. táblázat).

#### Hány adagra osszuk el a gyógyszert?

Az általános alapelv az, hogy rövid felezési idejű szerek esetén legalább napi háromszori gyógyszerbevitel szükséges, de a nagyobb felezési idő megengedi a na-

1. táblázat: Az epilepszia típus- és szindróma-specifikus gyógyszerelése

Rohamok, illetve epilepszia-szindróma	Első szer	Második szer	Racionális biterápia	Kipróbálandó szerek
TLE	CBZ	VALP	CBZ + CLOB CBZ + GBP CBZ + VALP CBZ + VGB CBZ + LAM OXC + LAM	CBZ, VALP, CLOB, VGB, GBP, OXC, LAM, TPX, DPH,
Parciális ETLE	CBZ	VALP	CBZ + GBP CBZ + VALP CBZ + VGB CBZ + LAM OXC + LAM	CBZ, VALP, CLOB, VGB, GBP, OXC, LAM, TPX, DPH,
IGE	VALP	LAM	VALP + LAM VALP + DPH LAM + LEV	VALP, LAM, TPX, LEV, DPH
ABS	VALP v. SUX	LAM	SUX + LAM	SUX, VALP, LAM, LEV,
JME	VALP	LAM	LAM + LAM	VALP, LAM, LEV
BFCE	VALP	SULTH	-	VALP, SULTH, CBZ
WEST	VGB	ACTH	ACTH + VGB	VGB, ACTH,
LGS	VALP	LAM	VALP + LAM VALP + TPX VALP + FELB VALP + LEV TPX + FELB TPX + LEV	VALP, LAM, TPX, FELB, LEV
LKS/ESES	VALP v. LAM	CLOB	ACTH + CLOB ACTH + VALP VALP + LAM	ACTH, CLOB, VALP, LAM

CBZ = carbamazepin, VALP = valproát, VGB = vigabatrin, LAM = lamotrigin, TPX = topiramate, GBP = gabapentin, CLOB = clobazam, FELB = felbamate, LEV = levetiracetam, DPH = phenytoin, OXC = oxcarbazepin, SUX = suxinimid, SULTH = sulthiam; TLE = temporális lebeny epilepszia; ETLE = extratemporális epilepszia; IGE = idiopathiás generalizált epilepszia; ABS = absence epilepszia; JME = juvenilis mioklonusos (genenlizált) epilepszia; BFCE = benignus fokális gyermekkori epilepszia; WEST = West-szindróma; LGS = Lennox-Gastanz-szindróma; LKS = Landau-Kleffner-szindróma; ESES = elektromos status epilepticus alvásban

2. táblázat: Antiepileptikumok terápiás szérumszintjei és fontosabb farmakokinetikai adatai

	Terápiás szint (µg/ml)	Félidő (órák)	Szabad frakció (%)	Csúcsidő (órák)	Adagolás (n)
Carbamazepin	5-12	8-20	25	2-8	2 (slow release)
Difenilhidantoin	10-20	7-60	10	2-8	1-2
Fenobarbital	15-35	50-160	50	2-5	1
Primidon		4-12	100	3-7	2
Etosukszimid	40-100	40-60	100	3-6****	2-3
Valproát	50-100 (?)	11-20	6-22***	1-3	1-2
Clonazepam	*	20-60	18	1-4	2
Clobazam	*	15-25	25	1-2	2
Vigabatrin	*	5-7	100	2-3	2
Lamotrigin	1-4(?)	15-50/8-33**	45	1 alatt	2
Oxcarbazepin		14-26/8**	40	2-3	2-3
Gapapentin	?	5-7	100	2-3	3
Topiramate	?	20-30	85		2
Felbamate	?	10-20	65-76		2

\*nem méri; \*\*enzim; \*\*\*koncentráció; \*\*\*\*bélben

pi kétszeri adagolást is. A retard készítményeknél már a báziszerek esetében sincs szükség a déli gyógyszerbevitelre, ami egyúttal sok kényelmetlenségtől óvja meg a beteget (pl. szükségtelessé teszi a gyógyszer bevitelét óvodában, iskolában, illetve munkahelyen) és a feledékenységnek is kevesebb támadáspontot nyújt, így növeli a betegek compliance készségét. Napi kétszeri adagolás esetén ajánlható a nagyobb dózis estére időzíteni, egyrészt azért, mert éjszaka hosszabb idő telik el, másrészt mert a mellékhatások „be-

lemosódnak” az alvásba. Sok panaszt előzetünk meg, ha felhívjuk a figyelmet arra, hogy az esti adagot elalvás előtt és ne vacsoraidőben vegyék be.

### Milyen sorrendben próbáljuk ki az egyes antiepileptikumokat?

Legtöbbször a bázis-antiepileptikumokkal (*difenilhidantoin, primidon, carbamazepin, valproát*) kezdenek, de vannak szakemberek, akik a hidantoint és a pri-

### 3. táblázat: Antiepileptikum-szérumszint-vizsgálatok indikációi

Új gyógyszer beállításakor az egyedi gyógyszerdózis megállapításához  
Toxikus sikertelenség, illetve hatásvesztés esetén  
Toxikus tünetek jelentkezésekor, vagy olyan kognitív deficiitünetek esetén, melyek farmokogén eredete lehetséges  
Kellő hatás hiányában bi- vagy triterápia esetén, amennyiben gyógyszer-interakció szóba jöhet  
Biológiai állapotváltozások alkalmával, de különösen graviditás alatt (amikor vérszintcsökkenés várható) és szülés után  
Status epilepticusban az aktuálisan érvényesülő gyógyszer-befolyás tisztázására  
A compliance ellenőrzésére

midont a próbálkozások sorában a korszerűbb szerek esetleges kudarcra után adják csak. Az újabb készítmények közül parciális epilepszia esetén *vigabatrin*, *lamotrigin*, *oxcarbazepin* és *gabapentin* egyaránt szóba jön, idiopátiás generalizált epilepsziáknál inkább a lamotrigint választjuk. West-szindrómánál szteroidkezelés és vigabatrin az először választandó, míg LGS-nél akár első választásként *lamotrigin*, illetve elkésredett esetekben *felbamát* ajánlható. A *benzodiazepinekről* megoszlanak a vélemények. Vannak, akik csak az antiepileptikumok széles körű kevésbé sikeres kipróbálása esetén „fanyalodnak” ezekre. Más elképzelések szerint pl. *clobazam*-kezelés beiktatása általában parciális, de különösen temporális epilepsziában már a carbamazepin-rezisztencia után logikus lépés lehet, mivel azokban az esetekben, ahol tolerancia nem fejlődik ki, radikálisan hatékony. Befolyásolja a választást a régebbi antiepileptikumokkal való jártasság, illetve az új szerekkel kapcsolatos ismerethiány és nagyobb kockázat hosszú távon. Egyre inkább jelentős szempont a gyógyszerek költsége, illetve biztosítói támogatottsága is.

### Mennyit adjunk naponta?

Általánosságban a napi dózist két egymással illeszkedő kondíció határozza meg: eleget adjunk és ne túl sokat. Vagyis az alkalmazott dózis elegendő legyen a rohamok kivédésére, ugyanakkor még ne legyen toxikus, illetve ne vezessen gyógyszer-felhalmozódáshoz. Természetesen mindennek legjobb indikátora a klinikai tapasztalat, azonban pl. ritka rohamok esetén nagyon hosszú idő alatt derülhet csak ki, hogy az adag elégtelen, vagy lassan felhalmozódó szer esetén az, hogy régóta krónikus mérgezettség áll fenn. A tapasztalat azt mutatja, hogy a gyógyszerek jelentős részében az adott szer szérumszintje jó indikátora mind a várható hatékonyságnak, mind a túladagolásnak. Létezik ugyanis egy ún. „terápiás ablak”, ami felett már túladagolás fenyeget, és ami alatt kevésbé valószínű a terápiás hatás. Tekintettel arra, hogy a gyógyszerek lebontása egyénileg változó enzimmrendszeri tulajdonságoktól függ, minden új beállításnál, ha olyan szerről van szó, amelynek a szérumszintje irányadó, érdemes az egyéni napi dózis beállításához vérszintmérést használni. Olyankor is érdemes időről-

időre meghatározni a vérszintet, amikor lassú felezési idejű, felhalmozódásra hajlamos szert adunk, különösen ha a kinetika nem lineáris (difenilhidantoin).

### Hogyan vezessük be a gyógyszert?

Nagyon sok függ az antiepileptikumok kezdeti adagolásától, mivel a kezdeti mellékhatások sok szernél dóziszfüggőek és amennyiben hirtelen túl nagy dózist alkalmazunk, a kialakuló mellékhatások miatt a beteg el fogja dobni a gyógyszert és ezzel esetleg egy számára hatékony szer alkalmazhatóságától eszik. A fokozatos dóziszemelés a gyógyszer bevezetésekor kiküszöböli ezt a problémát. Carbamazepin bevezetésekor pl. azt ajánljuk, hogy a tervezett terápiás dózist csak több napon keresztül történő fokozatos emeléssel érjük el.

### Monoterápiát vagy politerápiát alkalmazzunk?

Ez a kérdés végigkíséri a sorozatos gyógyszerválasztást egy adott beteg első beállításától, a nem kielégítő eredmény esetén ismételt gyógyszermodosítások egész folyamatán át. A betegek mintegy 70–75%-a monoterápiával rohammentesíthető. Ezért logikus, hogy az első beállításnál felesleges, sőt káros, ha rögtön két gyógyszert adunk. Amennyiben az első gyógyszer nem, vagy nem oly mértékben hatásos ahogy szeretnénk és meggyőződünk arról, hogy ez nem a dózison múlik, nyilvánvalóan másik antiepileptikumhoz nyúlunk. A kérdés az, hogy az első gyógyszer helyett, vagy azt kiegészítve adjuk az újabb szert. Itt rögtön két megfontolás szükséges. Az egyik a mono-, illetve biterápia előnyei és hátrányai (1. táblázat), a másik a gyógyszer-kipróbálási folyamat ökonómiaja. A monoterápia mellett szól a kevesebb mellékhatás és interakciós bonyodalom, valamint az, hogy jobban megítélhető, mi hatékony és mi nem. A biterápia előnye lehet a hasznos (a terápiás hatás szempontjából pozitív) interakciók kihasználásának lehetősége. Alkalmazhatjuk azt a stratégiát, hogy először monoterápiában kipróbáljuk a bázisszeret, vagy akár az újabb gyógyszereket is és csak azután kezdjük a szereket párosítani. Alkalmazhatunk már a második választás alkalmával biterápiát, vagy váltogathatjuk a mono- és biterápiás próbálkozásokat. Nyilvánvalóbb a teendő sikertelen monoterápia, sőt sikertelen biterápia esetén is, hiszen valószínű (a dózis, illetve vérszintviszonyokat most nem tekintjük), hogy újabb cserére van szükség. Előzetes sikertelen monoterápia után újabb szer adjuválásával beálló rohamkontroll esetén a dilemma az, hogy a terápiás hatást az interakció (vagyis a két gyógyszer együttes hatása), vagy az adjuvált szer önmagában hozza létre. Utóbbi esetben ugyanis az első szer csupán felesleges ballaszt. Ennek a kérdésnek a megválaszolása nem mindig lehetséges és ezért halmozódhatnak a gyógyszerek pl. a kezdetben sikeres monoterápiát beállított biterápia elromlása után, ha harmadik beállításnál újabb szert – most már harmadikat – adunk. Ez csak átmenetileg indokolt, általában az a tapasztalat, hogy a triterápiának több a kedvezőtlen, mint a kedvező hatása. Mégis viszonylagos egyensúly esetén

nehezen redukáljuk a kialakult politerápiát. Ez a helyzet többnyire az ún. katasztrofális – leginkább gyermekkori – epilepsziáknál következik be. Vizsgálatok bizonyítják, hogy ilyen esetekben a terápia redukálása javította a helyzetet, mind a rohamkontrollt, mind a krónikus mellékhatásokat illetően is.

Más oldalról a monoterápiához való merev ragaszkodás és az egyes szerek monoterápiás kipróbálási stratégiája ökonómiailag hozhat rosszabb helyzetbe bennünket. A mono-biterápiás stratégia ugyanis egyszerre (kisebb időráfordítással) nyújt lehetőséget mind a bi-, mind a monoterápiás hatékonyság megítélésére és így a leghatékonyabb mono- vagy biterápia megtalálására.

### Meddig alkalmazzuk a gyógyszereket?

Ez a kérdés kétféle formában is felmerül. Egyrészt meddig tartunk fenn egy sikertelennek látszó kezelést (másképpen meddig várjunk ki a gyógyszerváltoztatásig), másrészt tartós rohammentesség esetén mikor szakíthatjuk meg a kezelést?

Az első kérdésre viszonylag egyszerű választ lehet adni. A gyógyszerek beállítás után állandósult vérszintje (steady state) kb. a lebontási félidő ötszöröse után beáll. Ennél hamarabb tehát nem lehet a beállított szer eredményességét megítélni, következésképpen ennél gyorsabban változtatni nem érdemes. A második kérdést az epilepszia típusától függően tudjuk megválaszolni. Egyes jóindulatú parciális gyermekkori epilepsziák esetében vannak, akik megvárják a gyógyszerleépítéssel rohammentesség esetén is a pubertást, vannak, akik pár év rohammentesség után megvonják a gyógyszert a pubertás előtt is. Temporális lebeny epilepszia esetében leg-

alább három évet érdemes várni, mivel ennek a típusnak rossz a gyógyhajlama. Idiopátiás generalizált epilepsziában viszont bármilyen hosszú is a gyógyszerrel már rohammentesen eltöltött idő, az újabb rohamokra való készség nagy, és ha a gyógyszert megvonjuk, azok előbb-utóbb (esetleg csak jelentős idő múlva és ez megtevéstől lehet) kiújulnak. Egyszerű extratemporális parciális epilepsziánál – különösen ha poszttraumás eredetű – két év rohammentesség után megkísérrelhető a fokozatos antiepileptikum-megvonás.

### Hogyan ellenőrizzük a kezelést?

Más-más megfontolásokat igényel a hatékonyság és a biztonságosság ellenőrzése. A hatékonyság ellenőrzése a klinikai rohamokra kifejtett védő hatás megítéléséből áll. Gyakoribb (heti-havi több) rohamok esetén ajánlatos a rohamnapló vezetésére kérni a beteget, vagy gyermeknél a hozzátartozókat, mert hosszú távon nehéz nélkül az egyes gyógyszerek hatását megítélni. Az interiktális EEG kevésbé alkalmas a hatékonyság megítélésére. A biztonságosság ellenőrzése a várható mellékhatások irányába történő laboratóriumi vizsgálatok időszakos végzéséből áll. Itt a túl ritkán, vagy túl gyakran hibájába eshetünk. Általában, ha speciális esékenység valamilyen mellékhatás irányába nem áll fenn, elégséges ha 3–4 havonta, illetve tartós, évek óta állandó összetételű kezelés esetén 6–7 havonta ellenőrizzük a megfelelő laboratóriumi értékeket. Természetesen már észlelt eltérések esetén ennél gyakoribb ellenőrzésre lehet szükség.

(Halász Péter dr., Budapest, Hűvösvölgyi út 116. 1021  
e-mail: halasz@apni.hu)

## MEDICINA Könyvkiadó Rt.

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

### Kereskedelmi osztály

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



### Márkabolttjaink

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

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

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

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

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

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

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



**Diagnosztikai kérdések**

**Epistaxis, a masszív haematemesis fel nem ismert oka májcirrhosisban.** Johal, S. S. és mtsai (Division of Gastroenterology, University Hospital, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, Anglia): *Brit. Med. J.*, 2003, 326, 440-442.

Angliában az akut felső gastrointestinalis vérzés gyakorisága 103 beteg/100 000 felnőt lakos/év. Varixvérzés előfordulása a 60 évesnél fiatalabb, súlyosan vérzők között 8%. Utóbbiak halálózása az egyéb okból vérzőkének négyszerese.

A varixvérzés a májcirrhosis egyik súlyos, az életkilátásokat rontó szövődménye, melynek prognózisa a vérzés megfelelő kontrolljától, ill. ismétlődésétől függ. Varixvérzés gyanújakor az elsődleges kezelés terlipressin vagy octreotid, az endoszkópos diagnózist követően scleroterapia, ill. ligatura. Az endoszkópos megítélés egyszerű aktív vérzés esetén, vagy ha varixok mellett nagy mennyiségű vér létható a nyelőcsőben. Indirekt jel vixion lévő alvadék vagy fibrin.

A szerzők első, 45 éves alkoholista, Child's-Pugh C stádiumban lévő májcirrhoticus, idiopathiás thrombocytopeniás-thrombopathiás purpurában szenvedő nőbetegének felvételekor anaemiát, thrombopeniát, hypoprothrombinaemiát észleltek. Állapotát friss vér-, plazma- és thrombocyta-transzfúzióval rendezték. Varixvérzés gyanúja miatt octreotidot is adtak.

Gasztroszkópia során a nyelőcsőben és a gyomorban sok vért láttak. Vérzésforrást nem találtak. Az anamnézis alapján továbbra is varixvérzésre gyanakodtak, Sengstaken-Blake-moore-szondát alkalmaztak. A keringést megingató vérzés a következő órákban folytatódott. A vér szájjüregből történő folyamatos leszívása mellett került sor a nasopharynx vizsgálatára, melynek során az orrüreg bal felében artériás vérzést észleltek és láttak el. A beteg állapota a vérzés megszüntetése után aspirációs pneumonia és veseműködési zavar következtében feltartóztathatatlannal romlott, végül elhalálozott.

A 2., 51. éves ugyancsak alkoholos májcirrhosisban (B. stádium) szenvedő beteg masszív haematemesis után került felvételre. Transzfúziót követően gasztroszkópia történt, melynek alkalmával a nyelőcsőben közepes méretű varixokat láttak, a nyelőcsövet teljes hosszában vér borította. Varixligaturát végeztek.

Az endoszkóp visszahúzásakor az oropharynxban vér jelent meg. A vérzés az orrüreg jobb hátsó részéből származott, s 72 órás tamponálás után tartósan megszűnt. A körlefolylást aspirációs pneumonia és alkoholmegvonás tünetei súlyosbították.

Cirrhoticus betegek felső gastrointestinalis vérzését 26-56%-ban nem varixruptura, hanem peptikus fekély, portalis hypertensióból származó gastropathia okozza. Az endoszkópos vizsgálatok 20-30%-ában észlelnek varixrupturát. A masszív gastrointestinalis vérzés okai között szerepel az epistaxis is. Ilyen megfigyeléseket tettek az orr traumája, egyéb okú orrvérzések során is.

Májcirrhosisban az orrvérzés oka a nasopharynx csillagnaevushoz hasonló etiológiájú vascularis anomáliája. Az orrvérzés a keringést éppúgy destabilizálja, mint a varixból származó vérvetést. Ellátása, az orr tamponádja egyszerűbb, mint a rupturált varixok kezelése. A bemutatott esetekben a coagulopathia és thrombocytopenia a vérzés ismétlődését segítette elő.

Holländer Erzsébet dr.

**Famerevségű kezek.** Alexandroff, A. B. és mtsai (Burrows N. P. = Dept. of Dermatol., Addenbrookes Hospital, Cambridge CB2 2SP, Anglia): *Lancet*, 2003, 361, 1344.

58 éves nőbeteg jelentkezett orvosánál 1999 végén azzal, hogy 3 hónapja igen gyorsan progrediáló szimmetrikus összehúzóadások alakultak ki mindkét kéz ujjain fájdalmas kezdettel és tárgyak emelésének nehézségével. Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekre és per os szteroidokra nem volt terápiás eredmény. A beteg sohasem dohányzott, menopausája óta

hormonkezelésben részesül. Régebben ismert enyhe Raynaud-tünetcsoportja, családjában colontumor előfordulása volt ismert. Mindezekhez hozzátette még, hogy újabban jelentősen csökkent testsúlya. Vizsgálattal mindkét kézen az ujjak flexiós contracturában vannak és a kép Dupuytren-folyamathoz igen hasonlított.

A bőrön különösebb eltérést sehoh sem lehetett látni. Ujjait képtelen behajlítani vagy kifeszíteni. Ízületei és egyéb szervei eltérés nélküliek. A bőrből történt biopszia normális epidermis mellett a mélyebb rétegben fibromatosus jeleit mutatta. Vércukor, antinuclearis antitestek, reumatoid faktor, más szerológiai vizsgálatok eltérés nélküliek, úgyszintén az ujjak radiográfiás és MRI-képe sem mutatott, kórosat.

A szokatlan klinikai kép, a hirtelen kezdet és a gyors progresszió *malignus megbetegedés* irányába terelte a gyanút, s ez be is igazolódott akkor, amikor a medence MRI-vizsgálata *kétoldali ovarialis cystát* és kevés ascitest fedett fel. Laparotomia során 5 cm-es ovarialis tumornak imponáló masszát találtak, totális hasi hysterectomiát, kétoldali salpingo-oophorectomiát és omentectomiát végeztek.

A szövettani kép rosszul differenciált papillaris ovarium adenocarcinomát fedett fel. Az ascites citológiai vizsgálata negatív volt. A beteg 6 ciklusban carboplatin és paclitaxelt kapott, ezek befejeztével a hasi CT-vizsgálat reziduális tumort nem mutatott. A kezdetől számítva 2 évvel (és a tumor eltávolítása után) a kéz ujjainak progresszív contracturái megálltak, de nem fejlődtek vissza.

Az esetismertetés számos diagnosztikus nehézségre hívja fel a figyelmet, a palmaris fasciitis-polyarthritissal gyulladással tényező hiánya mellett paraneoplasticus megnyilvánulású lehet, eddig 29 ilyen irodalmi közlést találtak (*Enomoto M. és mtsai: Intern. Med.*, 2000, 39, 754-757.). Ez az idézett cikk is utal arra, hogy gyomorcarcinoma eltávolítása után a fasciitis és polyarthritissal teljesen elmúlhat. Tanulság: a hasonló szokatlan megnyilvánulású kezelésváltozások hátterében gondolni kell tumoros alapbetegség lehetőségére is.

Iványi János dr.

## Endokrinológia

**Emlőbimbóékszer és hyperprolactinaemia.** Modest G. A., Fangmen, J. J. W. (Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA) *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1626-1627.

A 20 éves nő emlőfájdalommal és kétoldali gennyes bimbóváladékozással jelentkezett, 3 héttel az emlőbimbóékszer felhelyezése után. Cephalexin kezelésre a fertőzés oldódott. Két héttel később a beteg kétoldali spontán galactorrhoeával jött vissza. A prolactinszint 218 mg per liter volt. Egyéb vizsgálatok: terhességi teszt, hypophysis mágneses rezonancia vizsgálata negatív. Három héttel később a galactorrhoea csökkent, a prolactinszint 82,7 mg/l. Két hónappal később terhes lett, sima terhesség terminatio. Két hónappal a terhesség után a bimbókarikát eltávolították. Egy hónappal később a prolactinszint normalizálódott: 11,3 mg/l.

A szerzők megítélése szerint a jelentős hyperprolactinaemia a bimbókarikák erős izgatásának következménye, amihez még a fertőzés is hozzájárult. A karikák eltávolítása után a prolactinszint visszatért a normális tartományba.

*Jakobovits Antal dr.*

**A veleszületett mellékvese-hyperplasia új kezelési módjai.** Speiser, P. W. (Division of Pediatric Endocrinology, 269-01 76th Ave., New Hyde Park, NY 11042, USA); *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.*, 2003, 10, 32-36.

A congenitalis mellékvese-hyperplasiát (CMH) a kortizonszintézishez szükséges több enzim közül az egyik örökletes hiánya okozza. Az esetek több mint 80%-át a 21-monoxigenáz- vagy hidroxilázdeficit okozza. A betegség klinikai spektruma a sóvesztéstől a nátriumegyensúlyban lévő egyszerű virilizáló típusig terjed. Ezek a betegek teszik ki a „klasszikus” CMH-t. A klasszikus CMH, a 21-hidroxiláz-deficit, 15000 szülés között egy esetben fordul elő, és enyhén gyakrabban a lányokban, mert a sóvesztő fiúk kórismézése nehezebb, nem ismerik fel időben, ami a fiú újszülöttek elhalásához vezet.

A Kelet-Európából származó zsidókban a CMH előfordulása 3%, míg a többi népességben 0,1-0,3%. A pontos diagnózis tünetmentes esetekben elmarad, ezért a statisztikai adatok megadása nehéz.

A palliatív kezelés tartósan, szájon át adott glukokortikoiddal történik, hogy megelőzzük a túlságos CRH- és adrenocorticotrophormon- (ACTH-) szekréciót, minimálisra csökkentjük a mellékvese nemi szteroidjainak emelkedett szintjét. A gyakorlatban azonban az exogen szteroid kezelés nem képes pontosan lemásolni az endogén szekréciót. A legjobb kezelési mód a hidrokortizon 20 mg/m<sup>2</sup>/d naponta 3 adagra osztva. A hidrokortizon adagját a rövid felezési idő miatt kell elosztani.

Minden CMH-terhelt családnak fel kell ajánlani a praenatalis genetikai gondozást és veszélyeztetett terhességben a kezelést. Az anyának adott dexamethason az esetek 80%-ában hatásos megelőzni vagy javítani a beteg lányok kétes nemiszervi elváltozását. A praenatalis dexamethason-kezelést korán, már az első trimeszterben el kell kezdeni, hogy hatásosan megelőzzük a beteg lányok virilizációját, ami azonban 8 magzat közül csak egyre vonatkozik, ha mindkét szülő terhelt. A rizikót csökkentő a precíz genetikai diagnózis, ami minimalizálja 8 terhesség közül hétben a nem érintettekben vagy fiúkban a céltalan kezelést. A magzat glukokortikoidkezelésének ugyanis van kedvezőtlen hatása: a hipertensio, zavart glukóztolerancia teszt, amelyek az élet folyamán csak később ismerhetők fel. Anyai szövődemény az iatrogén Cushing-szindróma. A terhesség alatti kezelést azokra korlátozzuk, akiknek már volt egy gyermekük klasszikus 21-hidroxiláz-deficittel azonos partnertől, vagy a teszt kimutatta mindkét szülő klasszikus CYP21 mutációt hordozó mivoltát.

Terápiás alternatíva a hidrokortizon és fludrokortizon, amelyek blokkolják a nemi szteroid szintézist, vagy annak hatását. Az eddigi vizsgálatok szerint négy gyógyszer tartalmaz alacsony dózist: a hidrokortizon, a fludrokortizon, testolacton (első generációs aromatázgátló) és a flutamid (androgénreceptor-blokkoló, ami csökkenti a virilizációt) lassítja a gyors csontkor haladást, valamint a súly és magasság sebességet. A corticotrop releasing hormon agonista csökkenti a mellékvese-túlstimulációt. A veleszületett klasszikus mellékvese-hyperplasia gyógyszeres kezelésére jelenleg a hidrokortizon és fludrokortizon tökéletes, mivel a természetes cirkadián mellékvesehormon-szekréció cirkadián ritmusok nem képes pontosan lemásolni. A praenatalis kezelés az esetek 80%-ában hatásos, maradnak azonban a kezelés potenciális okkult hatásai.

*Jakobovits Antal dr.*

## Fejldési rendellenességek

**Kétirányú epignathus praenatalis felmérése: az ultrahang és mágneses rezonancia ábrázolás összehasonlítása.** Takeuchi, K. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University, 7-5-1 Kusunokicho, Chuo-ku Kobe 650-0017, Japán); *Fetal Diagn. Ther.*, 2003, 18, 26-28.

A szerzők két magzatban előforduló epignathus esetét ismertették.

1. eset. 31 éves gravidát második terhességének 26. hetében polyhydramnion miatt küldték be. A magzat szájából 11 cm-es echogén képlet nyúlt ki. Nagy exophyticus képlet volt a magzat arcán a felső állcsonton. A diagnózis epignathus. Le nem állítható méhösszehúzóerőket követően másodszor is császármetszéssel hozták világra az asszony 1500 g-os lányát, aki röviddel később légzési elégtelenségben meghalt. Boncoláskor az epignathus 13 × 11 × 6 cm méretű, 450 g súlyú szolid daganat; a szájpadról indult ki, és főleg a szájüreg felé nyúlt ki. Szövettanilag jóindulatú teratoma.

2. eset. 29 éves gravidát második terhességének 24. hetében a magzat súlyos hydrocephalus miatt küldték. Ultrahanggal polyhydramniont és a koponyaalaapról kiinduló 49 × 43 × 45 mm nagyságú szolid egyoldali daganatot találtak. A magzat nyakának elülső-oldalsó részén is volt egy szolid daganat. A daganat eltolta az agy állományát és hydrocephalust okozott. A két daganat közti összefüggésre utalt az agyalapi lágyszövet jelenléte. Mágneses rezonancia vizsgálattal többszörös cystaszerű képletet mutatott ki bal oldalon infratentorialisan és egy egyszerű cystát a magzat nyakán. A két daganat között nyilvánvaló összefüggés a mágneses rezonancia kép alapján nem volt. A súlyos macrocephalus miatt a terhesség 27. hetében császármetszéssel hozták világra a 2100 g-os lányt, aki öt perc múlva meghalt. A szájüreget egy daganat töltötte ki, ami részben a szájából kitüremkedett.

A boncolás jóindulatú teratomát mutatott ki, amely a szájpadról indult ki, a koponyaúrbe a hypophysis és az ékcsont felső felszínén lévő árok régiójában lépett be, ahol direkt összeköttetés volt a tömlős, lebenyes, a kisagyig, hídig, a 3. agykamráig és szájüregig terjedő daganattal.

A congenitalis teratomák összes alakjának előfordulása 1/4000 él-

veszülés, és ezeknek 2%-a epignathus. A fejből és nyakból kiinduló teratomák cystás és szolid részekből állnak. A mágneses rezonancia vizsgálat javítja a praenatalis diagnózist.

*Jakobovits Antal dr.*

**Köldökzsínór-pseudocysta 18 triszómiás magzatban.** Kuwata, T. és mtsai (Matsubara S.: Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School Minamikewachi-machi 3311-1, Kawachi-gun Tochigi 329-0498 Japán); Fetal. Diagn. Ther., 2003, 18, 8-11.

A 18 éves először terhést a 28. héten küldték szerzők intézetébe növekedési retardáció és polyhydramnion miatt. A köldökzsínór magzati tapadásának közelében két 20 mm átmérőjű tömlős képletet találtak. A daganatok a két köldöktertiát és a vénát eltolták, ezért felmerült a pseudocysták gyanúja. A részletes szonográfias vizsgálat szívdefektust, micrognathiát mutatott ki. Az amniocentesissel levett magzatvízből abnormális 47, XY + 18 karyotípust mutattak ki. A terhesség 31. hetében spontán szülés indult, és világra jött a 946 g súlyú fiú 18 triszómia jeleivel. A két köldökzsínór-pseudocysta 3, illetve 10 cm-re volt a tapadástól. A cysták hámbélésének hiánya bizonyította, hogy ezek nem valódi, hanem pseudocysták. Az újszülött két nappal később meghalt.

A köldökzsínór-pseudocysták magzati aneuploidiával (a kromoszómák száma a haploid készlet egész számú többszörösétől eltér) társulnak, különösképpen 18-as triszómiával. Elvéve előfordul, hogy a 18-as triszómás magzat köldökzsínórjának pseudocystája hamarabb kerül kimutatásra, mint a 18-as triszómia jellegzetességei. A nyelöcső-atresia gyakran társul ezzel az aneuploidiával, ami polyhydramniont von maga után. A pseudocystában nincs vérkeringés. A köldökzsínór pseudocystája javallat a 18-as triszómia iránti vizsgálatra.

*Jakobovits Antal dr.*

**A máj-tüdő fúzió mágneses rezonancia vizsgálata újszülöttekben.** Keller, R. L. és mtsai (Department of Pediatrics, The University of California at San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA); Am. J. Roentgenol., 2003, 180, 438-440.

A kihordott fiú újszülöttet placenta-abruptio miatt sürgősségi császármetszéssel hozták világra. Mellkas-rönt-

genvizsgálat a jobb mellkasfélben minimális légtartalmat mutatott ki. A bal tüdő és a mediastinum normális volt. A mágneses rezonancia vizsgálat során kis hypoplasias jobb tüdő ábrázolódott. A jobb tüdőarteria 0,5 mm átmérőjű, hypoplasias, a bal tüdőarteria 5,0 mm-es. Rekeszt kimutatni nem sikerült. A jobb alsó tüdőlebeny összenőtt a májjal. A veleszületett rekeszérvet reparálták, a jobb felső tüdőlebenyt eltávolították és a májat és a maradék tüdőt a hasba helyezték. A tüdő nem volt leválasztható a májról. A beteget a 85. napon bocsátották el.

A műtéti megoldás komplikáltabb, mint a rekeszérvé. A máj-tüdő fúzió szét nem választható, a tüdő megtartása nehéz. A preparálás a műtét alatti és utáni vérzés nagy veszélyével jár. Ez a kórkép a mediastinum eltolódását nem vonja maga után. Sérv esetén a hasi szervek a terhesség 10. hetében jutnak a mellkasba és ez után kerülhet sor a máj és tüdő fúziójára.

*Jakobovits Antal dr.*

## Gastroenterológia

**A gyomor ürülésének mérése a gastrooesophagealis reflux (GOR) által kiváltott krónikus köhögés esetében.** Kastelik, J. A. és mtsai ([Morice, A. H.] Academic Department of Medicine, University of Hull, Castle Hill Hospital, Castle Rd, Cottingham, East Yorkshire, HU16 5JQ, Anglia); Chest, 2002, 122, 2038-2041.

A krónikus köhögés és a GOR összefüggése régóta ismert (10-40%), de ugyanakkor e kapcsolat patofiziológiai mechanizmusa csak részben feltárt. A GOR-ral összefüggő köhögés oka lehet mikroaspiráció az oesophagusból, vagy vagusmediált oesophago-trachealis reflex. A nyelöcsőből eredő savanyú tartalom köhögést provokál, amelyet a növekvő transdiaphragmaticus nyomás tovább erősít. Bizonyos azonban, hogy az első esemény a gyomortartalom nyelöcsőbe jutása, amelynek oka a gyomor működésének lelassulása, a gyomor tágulása miatt károsodott sphincterfunkció egyaránt lehet, de laryngitis esetén, illetve szív-tüdő transzplantáció után is előfordulhat. A gyomortartalom ürülésének rendellenessége izotóppal jelölt étel fogyasztása után gammakamerával noninvazív módon kimutatható.

A szerzők ezt a módszert választották annak megállapítására, hogy a GOR okozta krónikus köhögés össze-

függésben van-e a gyomortartalom ürülésének megváltozásával. 12 GOR-ban szenvedő és krónikusan köhögő, valamint 27 tünetmentes önként jelentkezőnél vizsgálták szcintigráfiával a gyomor ürülését. Emellett 24 órás pH-monitorozást és testtömegindex- (BMI-) meghatározást végeztek.

Megállapították, hogy a gyomor ürülésének idejében és a BMI-értékekben nincs szignifikáns különbség a két vizsgált csoport között, bár a GOR-ban szenvedők lényegesen testesebbek voltak. A pH-monitorozás minden GOR esetben kóros értéket mutatott. Így bizonyítottnak vehető, hogy a GOR-ral kapcsolatos krónikus köhögés és a gyomor ürülésének ideje között nincs összefüggés. Ennek alapján kétségesse válik, hogy helyes/szükséges-e a GOR-ral összefüggő köhögés kezelésekor a prokinetikus anyagok használata.

*Károlyi Alice dr.*

## Közegészségügy-járványügy

**A Chlamydia-fertőzés populációs szintű vizsgálata Kínában – a fel nem ismert járvány.** Parish, W. L. és mtsai (1126 E 59st Street, Chicago IL 60637 USA; w-parish@uchicago.edu); JAMA, 2003, 289, 1265.

Kínában a szocializmus kemény időszaka alatt a nemi betegségek (SZTB) jelentősen visszaszorultak, az utóbbi 20 évben azonban ismét elterjedtek a szexuális szolgáltatások és velük együtt az SZTB-k. A kínai SZTB-monitor-rendszer nyolc betegséget figyel; ebben a klasszikusok mellett a HIV-fertőzés is benne van, a Chlamydia azonban nincs. Ezek összesített incidenciája a 2000-es évre csupán 0,07/100 000 volt, de ez a szerzők szerint valószínűleg alábecsült.

Jelen vizsgálatban a 20-64 éves lakosságból többszörös szűkítéssel kb. 3500 fős mintát választottak. Számítógépes kérdőívvel mérték fel a lakóhelyet, iskolázottságot, foglalkozást, jövedelmi helyzetet, családi állapotot, szexuális szokásokat stb. Vizeletmintából a gonorrhoeás és Chlamydia-fertőzést határozták meg. Az utóbbi prevalenciája jóval nagyobbak adódott (> 2%), így a továbbiakban ennek előfordulási eloszlását és kockázati tényezőit vizsgálták. A kép több vonatkozásban alapvetően eltért az európai jellegű országokban tapasztaltaktól. A 20-44 éves férfiak között a

fertőzöttség gyakoribb volt a kevésbé iskolázottak, a dél-kínai partvidéktől távolabb élők, az elmúlt egy évben prostituáltat védekezés nélkül igénybe vevők között – és azok között is, akik házas-, ill. élettársukkal rendszeresen éltek nemi életet (!). Prostitúlat nagyobb valószínűséggel vettek igénybe a nagyobb jövedelmű, társaságba vagy üzleti útra többet járó férfiak. A 20–44 éves nők között gyakrabban voltak azok *Chlamydia* pozitívak, akik idősebbek voltak, a déli tengerpart közelében, ill. városban éltek és férjük/élettársuk magas jövedelmű és keveset utazó férfi volt. Ennek

megfelelően alakultak az esélyhányadosok is.

A szerzők legfőbb értékelő megállapítása, hogy a *Chlamydia*-fertőzés Kínában (a tünetszegénység, a jelentési rendszer hiányosságai és más okok miatt) fel nem ismert járvány szintjét érte el, ami adekvát ellenintézkedések nélkül a népesség reprodukciós egészségi állapotának súlyos romlását hozhatja magával. A kínai városi lakosságban a prevalencia már elérte, vagy meg is haladta a nyugati szintet, a vidéki előfordulás pedig az Afrikában észlelhető. A fertőzés terjedésében a nem üzletszerű alkalmi szex-

nek kicsi a jelentősége; az általános a prostituált → férj → feleség láncolat, és a párokon belüli „pingpong” fertőződés. Ennek megfelelően a legfertőzöttebb korcsoportot a 25 év fölöttiek jelentik, ellentétben az európai viszonyokkal.

A leghatékonyabb beavatkozási területet – az SZTB-prevalencia csökkentése, valamint a HIV elleni védekezés és az óvszerhasználat tudatosítása szempontjából – a szerzők szerint a szexuális szolgáltatók (és ügyfeleik) jelentik.

Papp András dr.

## BESZÁMOLÓK

### A Nemzetközi Patológiai Akadémia (International Academy of Pathology)

XXIV. kongresszusa  
Amsterdam, 2002. október 5–10.

Nagy kongresszusokról, így a világkongresszusokról is nehéz beszámolót írni, hiszen az ember képtelen figyelemmel kísérni a párhuzamosan folyó szekciók mindegyikét. Így van ez a címben megjelölt kongresszussal is, melynek tudományos programja 5 napon keresztül 11–12 párhuzamos szekcióban zajlott. Ezért ahelyett, hogy átfogó összefoglalást adnék a tudományos összefogvatelről, annak néhány pontjáról készítettem személyes beszámolót.

A kongresszust a RAI kongresszusi központban, modern feltételek között rendezték.

A témák között a patológia minden ága képviseltette magát, a paleopatológiától a molekuláris patológiáig. Kétségtelen, hogy korábbi konferenciákhoz képest az utóbbi terület nagyobb hangsúlyt kapott. Ezért is volt rendkívüli az érdeklődés az első napon megtartott plenáris előadás iránt. Richard Kempson „Surgical

pathology: is it the end of the road?” avagy „Kórszövettan: az út vége?” provokatív című előadásának kérdésére a megnyugtató válasz a „Nem” volt. Bár kétségtelen, hogy a molekuláris vizsgálatok egyre nagyobb szerepet kapnak, és felmerültek olyan nézetek is, melyek szerint egyes daganatokat a jövőben kizárólag genetikai eltéréseik alapján kellene klasszifikálni és kórismézni, a hagyományos fénymikroszkópos vizsgálatok még mindig lényegesek a betegségek diagnosztikájában és prognosztikájában. A molekuláris vizsgálatokat is célszerű két külön csoportba osztani, a betegségek megértését, pathomechanizmus tisztázását célzó biológiai jelentőségű vizsgálatokra, és a betegségek kezelése szempontjából lényeges vizsgálatokra. Ugyanerre kell irányulnia a kórszövetteni vizsgálatoknak is, és erre kiváló példa a WHO-nak a kongresszuson Christopher Fletcher által ismertetett lágyszövet- (és csont-) tumorokat összefoglaló kék könyve. (A kék könyv sorozat a daganatok, daganatszerű elváltozások lexikonszerű diagnosztikai útmutatója, amelynek ezen új kötetének összes rendelkezésre álló példányát

elkapkodták gyakorlatilag az első napon). A szövettani és molekuláris vizsgálatokkal definiált lágyszövet daganatokat négy, kezelés szempontjából fontos nagy csoportba sikerült besorolni: benignus elváltozásokra, intermediaer-lokálisan agresszív daganatokra, intermediaer – ritkán áttéteket képező daganatokra és malignus daganatokra. Először fordul elő, hogy szakértői gárda írásban úgy foglal állást, hogy nagyon ritkán, valószínűleg ritkábban, mint 1:50 000, a morfológiailag benignusnak diagnosztizált daganatok távoli áttétet képezhetnek (pl. benignus cutan histiocytoma), és ez a tulajdonság a rendelkezésre álló módszerekkel nem jósolható meg előre. A fenti könyv néhány további momentumát itt is érdemesnek tartom megemlíteni:

- alapelv, hogy a lágyszövetdaganatok osztályozása nem hisztogenetikai alapokon, hanem differenciáció alapján történik;

- a malignus fibrosus histiocytoma (MFH) nem létező entitás, mivel nincsen olyan daganat, amely fibroblast és histiocyta irányban egyaránt differenciálódna; a név egyelőre, a fokozatos átmenet kedvéért megmaradt, de preferálják a differenciálatlan pleomorph sarcoma elnevezést a pleomorph MFH-val szemben;

- a liposarcoma diagnózisához nem kell klasszikus lipoblastot azonosítani, elég a megfelelő szerkezetű tumor és benne a hyperchromasia; a továbbiakban csak a pleomorph liposarcoma kórisméjéhez szükséges továbbra is a lipoblastok jelenléte, mert

ez különbözteti meg más pleomorph sarcomáktól;

– lipoblastok nem csak liposarcómában, hanem benignus tumorban (chondroid lipoma) is előfordulhatnak, ahogyan azt egy magyarországi országos metszetkonzultáció során Sági Zoltán dr. is bemutatta egy eset kapcsán;

– a haemangiopericytoma szintén egy olyan entitás, amely mostantól a múlté; többnyire solitaer fibrosus tumornak felel meg;

– új csoportot képeznek a pericytás (perivascularis) tumorok, és ezeken belül a myopericytomák.

A kongresszuson korlátozott számú jelentkező számára szerveztek úgynevezett Master Class szekciókat is. Ezekre elsősorban fejlődő országokból vártak jelentkezőket, de magyarként is sikerült részt venni az emésztőszervekkel foglalkozó „Hogyan vizsgálom meg és vágom ki a gastrointestinalis resectió preparátumokat?” című kurzuson, melyet Mapstone és Watanabe professzorok tartottak, párhuzamba állítva a nyugati és keleti hozzáállást az egyes diagnosztikus kérdésekben. Japánban a vizsgálati preparátumok nyirokcsomóit a sebészek maguk távolítják el, és helyzetük megjelölésével, a nyirokcsomókat elkülönítve juttatják el patológiai vizsgálatra; és valóban a lokalizáció csak így garantálható. A nyirokcsomóktól megcsupaszított preparátumban a japán patológusoknak már csak a daganatot kell vizsgálnia, és ezt kellő alapossgal, korai tumorok esetén olykor az egész szerv szövettani feldolgozásával, 200-300 blokk elemzésével, és utána a lokalizáció rekonstrukciójával végzik. Egy eklatáns példa ennek az alapossgnak az igazolására, hogy az epehólyagrakok, ha az izométeget áttörik, lényegesen rosszabb prognózisúak (29%-os 10 éves túlélés), mintha csak in situ daganatok volnának (94%-os 10 éves túlélés). Egy konkrét esetben a

vizsgált epehólyag in situ carcinomát mutatott a makroszkóposan gyanús terület kb. 95%-ában, de két blokk anyagában inváziót is sikerült azonosítani... (Megjegyzendő, hogy a hasonló alapossgal feldolgozott minták leletezési határideje 1 hónap.) Ez a fajta részletes feldolgozás a későbbiekben a nagyoi Ichihara doktor előadásában és metszetsemináriumi bemutatója kapcsán emlőtumorok feldolgozásban is visszatükrözött.

Az emlőtumorok prognosztikája terén az egyik legmegdöbbentőbb előadást az amsterdami NKI munkacsoportjából jelen lévő Marc van de Vijver tartotta. DNS microarray technikával, kb. 24000 gén közül sikerült kiválasztaniuk 70-et (sejtciklust, angiogenesis, sejtadhaesiót ... stb. befolyásoló gének), amelyek az emlőrák áttétképzésével összefüggést mutatnak. A 70 gént alkalmazó microarray segítségével sikerült a daganatokat kedvező és kedvezőtlen csoportokba osztaniuk, és a Cox-féle többváltozós elemzés alapján ez a besorolás 4,6-os hazard aránnyal szerepelt az eredmények között, szemben a tumorméret és a nyirokcsomóstatus 1,56-os és 1,13-as értékével; a differenciáció, amely a Nottingham Prognosztikus Index harmadik eleme, a rendszerben nem bizonyult szignifikáns hatásúnak. Az eredmények alapján a nyirokcsomóáttét-mentes daganatokról is meg lehet becsülni, hogy távoli áttétet fognak-e adni (vagy esetleg adhattak már). Pillanatnyilag a módszer egyik fő korlátja a magas költség lehet, bár az is természetes, hogy további prospektív klinikai vizsgálatoknak is igazolni kell a retrospektív anyagon nyert eredményeket.

Ugyancsak kiemelkedő volt a melanocytás laesiók differenciáldiagnosztikájáról tartott szimpózium is. Miután Krausz Tamás a melanoma malignum számos melanocytás és nem melanocytás utánozóját bemutatta és képekkel illusztrálta, McKee

professzor mindössze egy benignus laesiót utánozó melanomatípussal foglalkozott, a naevoid melanomával. Az első előadás a nagyszámú entitás, a második a benignitás téves diagnosztikus lehetősége miatt volt lehangoló. A naevoid melanoma McKee doktor definíciója szerint az a melanoma, amelyet naevusnak nevez a patológus, és előbb vagy utóbb azt kívánja, hogy bárcsak ne tette volna. Diagnózisához a következő jó tanácsokkal szolgált az előadó:

– melanocytás laesiókat soha ne leletezzünk fáradtan vagy kapkodva (pl. péntek délután) és soha ne csak kis nagyítással nézzük ezeket a laesiókat;

– a hypercellularis részek mindig gyanút kell, hogy keltsenek egy naevusban;

– időskorban a dermalis komponensben látott mitózis teljesen abnormalis, fiatalabb korban is alaposan meg kell vizsgálni a tumort további mitózisokat keresve;

– prominens nucleolusok vagy egyéb gyanút keltő szöveti jel mindig kétellyel kezelendő a naevusokban;

– mivel a naevoid melanoma jégei a naevoid laesiókban esetleg csak fokálisan vannak jelen (lehet bifázisos is a tumor), hiányos kimetszés esetén mindig az egész elváltozás vizsgálatára kell törekedni, azaz teljes egészében ki kell metszteni az elváltozást.

A teljesség igénye nélküli, néhány érdekesnek tartott momentumot kiragadó jelen összefoglalóban meg kell emlékezni arról is, hogy Magyarországot is egy kisebb delegáció képviselte a kongresszuson 2 felkért előadással, 4 előadással és 7 poszterrel.

Végezetül köszönetemet fejezem ki az IAP Magyar Divíziójának, az Emlőrák Gyógyításért Alapítványnak és a Kecskeméti Orvosi Kamarának, hogy hozzájárultak kongresszusi részvételelem költségeihez.

Cserni Gábor dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetések elektronikusan úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában juttassák el a Szerkesztőségbe. A híreket, pályázati hirdetményeket a gépetelt változat mellett lehetőség szerint elektronikusan úton is kérjük.

Szerkesztőség

## HÍREK

### Felhívás

Az I. és II. Gyermekklinika szervezésében 2004-ben is megrendezzük a „Szemelvények a gyermekgyógyászatból” című 3 hetes, csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsgára felkészítő tanfolyamunkat.

A tanfolyam évente egyszer (össze nem) kerül megrendezésre.

A tanfolyam időpontja:

2004. február 2–20.

Helye: Semmelweis Egyetem

I. Gyermekklinika Koós Aurél terem

Budapest VIII., Bókay J. u. 53. II. em.

A jelentkezéseket a tanfolyamszervező, Prof. Dr. Reusz György várja.

E-mail: reusz@gyer1.sote.hu

Ügyintéző: Poós Gergelyné, Tímea

E-mail: poostimi@gyer1.sote.hu

Levélcím: I. Gyermekklinika

1083 Budapest Bókay János u. 53.

Telefon: (06-1) 334-3186/2611

Fax: (06-1) 303-6077

Jelentkezési határidő: 2004. január 9.

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Tulassay Tivadar

### Felhívás

A Nyugat-Magyarországi Egyetem Közgazdaságtudományi Kara az alábbi egyetemi másoddiplomás

képzéseket indítja a 2003/2004. tanév ke-resztfélévében 2004. februártól az alábbi szakokon és helyszíneken:

#### 1. Egészségügyi menedzsmet

(5 félév) – Budapest, Sopron  
Jelentkezhetnek: egyetemi vagy főiskolai végzettségűek, illetve végzős hallgatók

#### 2. Gyógyszerész-közgazdász

(5 félév) – Budapest, Sopron  
Jelentkezhetnek: gyógyszerészek (kredit pontba beszámítható), illetve végzős gyógyszerészhallgatók

#### 3. Orvos-közgazdász

(5 félév) – Budapest, Sopron  
Jelentkezhetnek: orvosok (kredit pontba beszámítható), illetve végzős orvostanhallgatók

Jelentkezési határidő: 2003. 01. 31.

További tájékoztatást nyújt a Kar Dékáni Hivatala (9400 Sopron, Bajcsy Zs. E. u. 4.), Karner Tamásné képzési szervező.

Telefon: (06-99) 518-437

(06-30) 486-7813

Telefon/Fax/Üzenet: (06-99) 518-257,

(06-99) 518-362, (06-99) 518-208

### Pályázati felhívás

A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság meghirdeti a „Ferenczi Erzsébet”-ről elnevezett pályázatát.

A jutalomra az pályázhat, aki:

– a szájüregi és a fej-nyak daganatok gyógyításának elősegítése, az ilyen tárgyú nemzetközi elméleti és klinikai kutatások eredményeinek a hazai gyakorlatba történő átültetése és a hazai kutatások külföldi elismertetése

érdekében többéves munkát fejtett ki, – saját gyakorlati (sebészeti) és elméleti munkája együtteséből származó eredményt mutat fel,

– a jutalom esedékességét megelőző két éven belül nemzetközi kongresszuson a kitűzött célokkal szoros összefüggésben álló előadást tartott.

Pályázati határidő: 2004. március 1.

A pályázatokat Dr. Németh Zsolt MAÁSZT főtitkár nevére (1085 Budapest, Mária u. 52.) kérjük beküldeni.

### A Magyar Szepszis Fórum megalakulása

Örömmel jelentjük be, hogy a nemzetközi tendenciákhoz hasonlóan Magyarországon is megalakult a szepszis kérdéskörével, problémáival foglalkozó társaság, a Magyar Szepszis Fórum. A szervezet a nemzetközi törekvésekhez hasonlóan, a szepszissel kapcsolatos szakmai és általános edukációs tevékenységre és a betegek túlélési esélyének növelésére helyezi a hangsúlyt.

További sajtóinformáció:

VM.komm Kommunikációs Tanácsadó Iroda, Nagy Ákos.

Telefon/fax: (06-1) 350-6951,

mobil: (06-20) 933-1801

e-mail: vidor-muvek@primposta.com

### A VIII. Magyar Alzheimer-kór Konferencia 2004. szeptember 24-én és 25-én Keszthelyen kerül megrendezésre.

Információ kérhető:

Telefon: (06-1) 412-1087

Fax: (06-1) 412-1088

E-mail: multiart@multiart.hu

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Városi Kórház Keszthely (8360 Keszthely, Ady E. u. 2.) pályázatot hirdet röntgen szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos részére. Hagyományos radiológia mellett ultrahangdiagnosztikai gyakorlattal rendelkezők előnyben.

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható.

A pályázat benyújtását Dr. Szenkovszky Adrienne főigazgatónak címezve a fenti címre kérjük.

Érdeklődni a (06-83) 311-060/1100 telefonszámon lehet.

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Oktató Kórház (1145 Budapest Uzsoki u. 29.) főigazgatója pályázatot hirdet a Sebészeti-Érsebészeti

Osztályon betöltendő érsebész szakorvosi állásra.

Feltétel: érsebész szakorvosi vizsga.

Alkalmazás: főállás, ügyelet, készenléti ügyelet.

A pályázatot a fenti címre kérjük benyújtani.

A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet (Eger) pályázatot hirdet az alábbi szakmákban a kórház különböző osztályaira:

– radiológus (bérlakás biztosított),

– radiológus CT, MR jártasság (kiemelt bérezéssel, bérlakás biztosított),

– neonatológus (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),

– fül-orr-gégész,

– laboratóriumi szakorvos,

– kardiológus (belgyógyászati szakvizsga előtt álló pályázók részére második szakvizsga lehetőségét biztosítjuk, lakás megbeszélés tárgyát képezi),

– pszichiáter,

– traumatológus,

– klinikai onkológus – osztályos orvos (kiemelt bérezéssel, bérlakás biztosított),

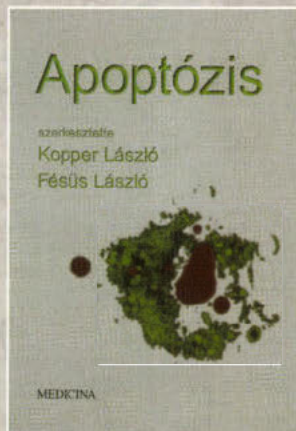
– klinikai onkológus – rendelőintézeti álláshelyre.

Keresünk még gyógyszerész, pszichológus munkatársakat is.

A meghirdetett álláshelyekkel, bérezéssel, lakáslehetőséggel kapcsolatban részletes információt Dr. Kőszeg Gábor orvos-igazgatótól lehet kérni a (06-36) 410-313-as telefonszámon.

A pályázatokat Dr. Kovács József főigazgató címére (3301 Eger I. Pf. 15.) kérjük benyújtani.

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszerek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádóig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegessé vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

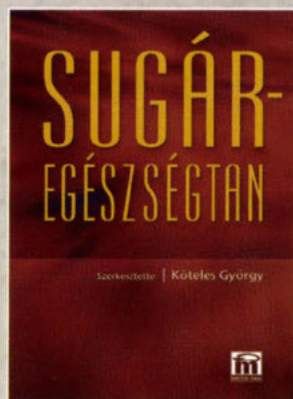
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

## Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft

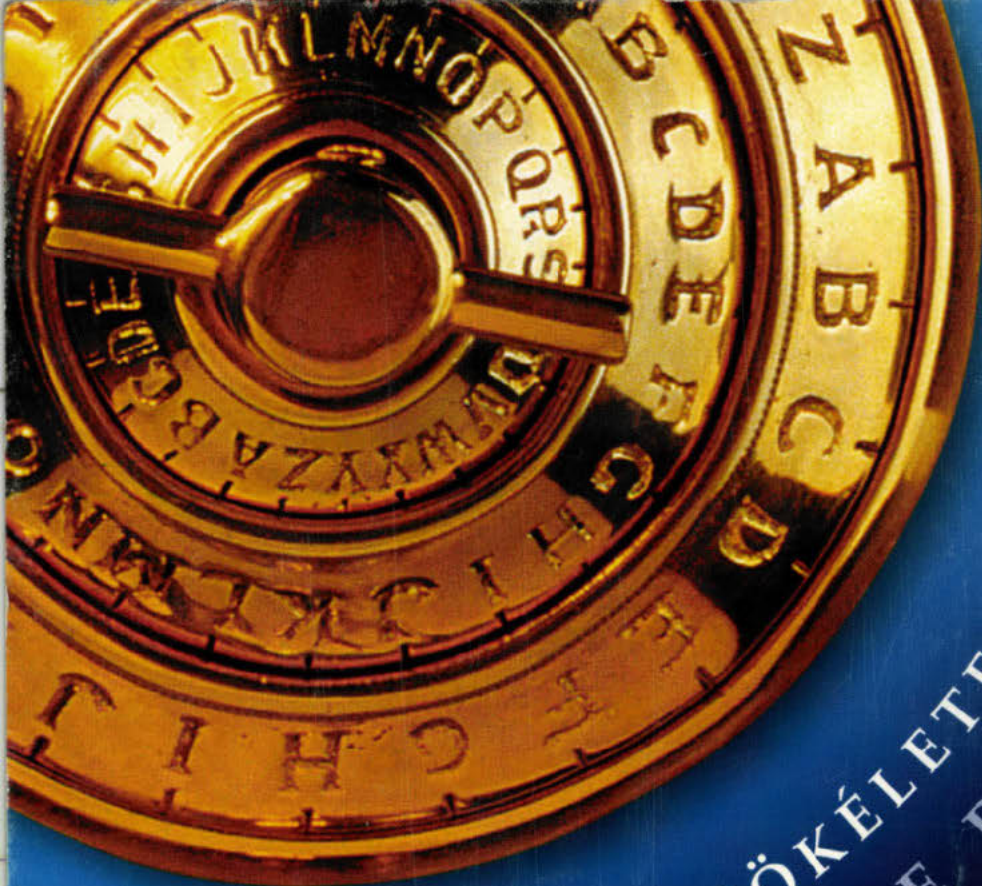


MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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 TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N

## ACCUZIDE

**Accuzide filmtabletta**  
**Accuzide 20 filmtabletta**  
Rövidített alkalmazási előírat

**Hatóanyag:** 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hypertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angioneritikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; kétoldali vesearteria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitrális billentyűszűkület vagy hypertrophiás cardiomyopathia; dekompenzált szívelégtelenség; primer hyperaldosteronismus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolitháztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 hét elteltével a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tabletta Accuzide vagy 1 tabletta Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyedi eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergias borreakciók, fejfájás, fáradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocyta- vagy thrombocyta-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.  
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot is!  
Alk. El. ÖGYI eng. száma: 15991/41/2001  
ACZ-02-04-19

FIX KOMBINÁCIÓ:

(QUINAPRIL) + (HYDROCLOROTHIAZID)

### Különösen hatékony:

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

**Accuzide**<sup>®</sup>  
quinapril-HCTZ



Társ a gyógyításban

Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488 3700 www.pfizer.hu



# ORVOSI HETILAP

2004 - XI - 05

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 52. szám

2003. december 28.

560 Ft

A hepatitis B- és C-vírus gén diagnosztikája .....	2547
<b>A GONDOZÁS KÉRDÉSEI</b>	
Preventív szemléletű gondozás szívelégtelenségben .....	2553
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
A lumbalis discopathia összetett tünetegyüttese prospektív felmérés alapján .....	2561
<b>KAZUISZTIKA</b>	
Szülést követően manifesztálódó coeliakia .....	2565
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>	
A gastrooesophagealis refluxbetegség kezelése .....	2571
<b>IN MEMORIAM</b>	
Dr. Vecsei Pál (1926–2002) .....	2574
<b>HORUS</b>	
Avatóbeszéd a 235. akadémiái évben .....	2575
Funkcionális szemlélet a sebészetben. Balassa emlékelőadás 2001 .....	2577
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b> .....	2581
<b>LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ</b> .....	2589



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



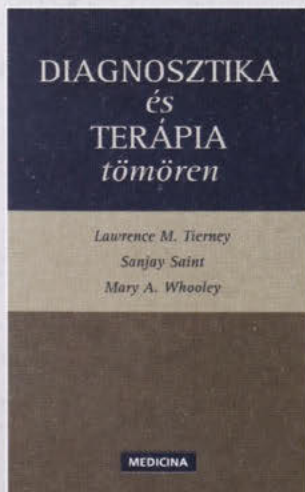
# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Cecil G. Helman

## Kultúra, egészség és betegség

A kultúra, egészség és betegség című könyv első kiadása óta a könyv terjedelme és népszerűsége is majdnem megkétszereződött. Angol kiadását, illetve különböző fordításait 37 országban használják orvostudományi egyetemeken és karokon, valamint a felsőfokú nővérképzésben. A súlyos, világméretű egészségügyi problémák – AIDS, tbc, malária, hasmenéses betegségek, alultápláltság, a szegénységgel, urbanizációval és túlnépesedéssel kapcsolatos társadalmi kihívások korában egyre szükségesebbé válik a globális, transzkulturális szemléletmód. Ma már létfontosságú, hogy legyen valamelyes rálátásunk a világ népességének sokféleségére, a népek kultúrájára, társadalmi berendezkedésére, egészséggel kapcsolatos hiedelmeire és gyakorlatára, valamint arra, hogy a nemzetközi egészségpolitika hogyan tudja megközelíteni ezt a sokféleséget. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az orvosi antropológia milyen fontos szerepet játszhat annak a készségnek az elsajátításában, mely révén az egészségi problémákat különböző kultúrák közegében elemezhetjük, megközelíthetjük és kezelhetjük. A szöveg jobb megértését számos illusztráció segíti.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



L. M. Tierney, S. Saint, M. A. Whooley

## Diagnosztika és terápia tömören

A Korszerű orvosi diagnosztika és terápia könyv szerkesztői állították össze a nagy könyvet részben kiegészítő, de önállóan is jól használható, kis terjedelemben sok ismeretet közlő zsebkönyvet.

Több mint 500 betegséget ismertetnek a könyvben, oldalanként egyet, részben szervrendszerenként, részben betegségecsoportok szerinti felsorolásban: a leggyakoribb belgyógyászati kórképek mellett helyet kapnak az ambuláns és a kórházi ellátáshoz szükséges egyéb szakterületek is.

Minden betegséget azonos módon tárgyalnak: diagnózis, differenciáldiagnózis, kezelés. Tévedésektől óvnak, illetve a tanulást segítik a lap alján található, az esetre jellemző, néha szellemes gyöngyszemek. Minden témához találunk irodalmi hivatkozást is.

A szerzők ajánlása szerint nélkülözhetetlen segítője az orvostanhallgatóknak, szakorvosjelölteknek, ápolóknak, asszisztenseknek és gyakorló orvosoknak is.

Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 532 oldal Bolti ár: 4980 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

144. évfolyam 52. szám – 2003. december 28.

SEMMEIWEIS EGYETEM

Budapest, 1085 Üllői út 26.

Központi Könyvtár

9.



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., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Papp Zoltán 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., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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),  
A. Mogyorósi dr. (Richmond), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,  
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója  
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.  
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012  
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100  
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu  
Honlap: www.medicina-kiado.hu  
A laptervet készítette: Varsányi György  
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária  
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely  
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003  
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

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 18000,- Ft, fél évre 10000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:  
EUR 250 per vol.  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 52. szám – 2003. december 28.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

December 28., 2003. Volume 144. No. 52.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A hepatitis B- és C-vírus gén diagnosztikája Gervain Judit dr.	2547	Gene diagnostics of the hepatitis B and C virus Gervain, J.	2547
<b>A GONDOZÁS KÉRDÉSEI</b>		<b>QUESTIONS OF CARE</b>	
Preventív szemléletű gondozás szívelégtelenségben Cserhalmi Livia dr.	2553	Care programs and prevention in heart failure Cserhalmi, L.	2553
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>		<b>CLINICAL STUDIES</b>	
A lumbalis discopathia összetett tünetegyüttese prospektív felmérés alapján Selyem Réka dr.	2561	The complex symptoms of discopathy in a prospective survey Selyem, R.	2561
<b>KAZUISZTIKA</b>		<b>CASE REPORTS</b>	
Szülést követően manifesztálódó coeliakia Bajor Judit dr., Lomb Zoltán dr., Anga Béla dr., Beró Tamás dr.	2565	Manifestation of adult coeliac disease during puerperium Bajor, J., Lomb, Z., Anga, B., Beró, T.	2565
<b>MINDENNAPOK GYAKORLATA</b>		<b>EVERYDAY PRACTICE</b>	
A gastrooesophagealis refluxbetegség kezelése Hersényi László dr.	2571	Treatment of gastrooesophageal reflux disease Hersényi, L.	2571
<b>IN MEMORIAM</b>		<b>IN MEMORIAM</b>	
Dr. Vecsei Pál (1926–2002) Fehér János dr.	2574	Pál Vecsei M.D. (1926–2002) Fehér, J.	2574
<b>HORUS</b>		<b>HORUS</b>	
Avatóbeszéd a 235. akadémiai évben Szollár Lajos dr.	2575	Promotion lecture in the 235 <sup>th</sup> academic year Szollár, L.	2575
Funkcionális szemlélet a sebészetben. Balassa emlékelőadás 2001 Kiss János dr.	2577	Functional aspect in surgery Balassa memorial Lecture, 2001 Kiss, J.	2577
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	<b>2581</b>	<b>FROM THE LITERATURE</b>	<b>2581</b>
<b>LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ</b>	<b>2589</b>	<b>LETTERS TO THE EDITOR</b>	<b>2589</b>
<b>GYÓGYSZERHÍRADÓ</b>	<b>2591</b>	<b>DRUG NEWS</b>	<b>2591</b>
<b>PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK</b>	<b>2592</b>		

# A hepatitis B- és C-vírus gén diagnosztikája

Gervain Judit dr.

Fejér Megyei Szent György Kórház, I. Belgyógyászat, Hepato-Pancreatologiai Részleg és Vírusserológiai Laboratórium, Székesfehérvár (főorvos: Gervain Judit dr.)

**Bevezetés:** A vírusokban található dezoxiribonukleinsav (DNS) és/vagy ribonukleinsav (RNS) tartalmazza azt a genetikai információt, mely önmaga reprodukciójához és a vírusfehérjék szintéziséhez szükséges. Az utóbbi évtizedben a molekuláris biológia új módszereivel lehetővé vált a hagyományos metodikákkal ez ideig kimutathatatlan vírusok nukleotid szintű szerkezeti analízise és ezzel eltérő patogenitásuk genetikai hátterének vizsgálata. **Célkitűzés:** Jelen összefoglalóban a szerző bemutatja azokat a polimeráz láncreakción, a nukleotid szekvencia analízisen és a hibridizáción alapuló géndiagnosztikai módszereket, melyeket a B- és a C-vírushepatitisz diagnosztikájának pontosításához és az antivirális terápia monitorozásához vezettek be. **Módszerek:** Az aktív fertőzést teljes biztonsággal a hepatitis B-vírus és a hepatitis C-vírus polimeráz láncreakción alapuló nukleinsav teszt pozitivitása, a sikeres antivirális kezelést pedig ezek negatív eredménye igazolja. A nukleinsavszint monitorozása segíti az antivirális terápia típusának, dózisának és időtartamának optimális és racionális megválasztását. A vírusgenom nukleotidszerkezetének, ezek variánsainak és mutánsainak meghatározásával a vírusfertőzés eredetére és az antivirális kezelés (interferon, ribavirin, lamivudin) várható eredményességére lehet következtetni. **Következtetések:** E vizsgálatok eredményei nagyban hozzájárultak a magyarországi hepatitiszvírus-fertőzések epidemiológiájának feltérképezéséhez, napjainkban pedig a klinikus számára az antivirális kezelési protokollok optimalizálásához nyújtanak nélkülözhetetlen segítséget.

**Kulcsszavak:** hepatitis B-vírus, dezoxiribonukleinsav, hepatitis C-vírus, ribonukleinsav, reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-PCR), nukleotidszekvenálás, reverz hibridizáció, HBV polimeráz gén, lamivudin, interferon, hepatitis C-vírus-1b szubtypus, víruskinetika, RNS-függő proteinkináz-kötő régió (PKR-BR), interferonérzékenységet meghatározó régió (ISDR)

**Gene diagnostics of the hepatitis B and C virus. Introduction:** Viral DNS and/or RNS contain the genetic information necessary for its own reproduction and the synthesis of viral proteins. During this decade the new molecular biological methods made it possible to identify the nucleotide sequences of virus undetectable with traditional methods and to investigate the genetic background of their highly variable viral pathogenicities. **Aims:** In the present study the author introduces the gene diagnostic methods based on polymerase chain reaction, nucleotide sequence analysis and hybridization, which have been carried out to the adequate diagnosis, to the monitoring of the antiviral therapy of chronic viral hepatitis B and C. **Methods:** Active infections are confirmed with full certainty by the positivity of hepatitis B virus or hepatitis C virus nucleic acid tests using polymerase chain reaction technique and also the successful antiviral therapy proved by their negative results. Monitoring of the nucleic acid levels in time can rationalize the type and dosage of antiviral therapy and the length of treatment. Investigations of the nucleotide structure of viral genome, their variants and mutants, the origin of virus infection and the predictive marker of the therapy (interferon, ribavirin, lamivudine) can be determined. **Conclusion:** The results of these examinations have greatly contributed to determining the epidemiology of viral hepatitis infections in Hungary, and today they provide indispensable help for the clinician so as to make antiviral therapy protocols optimal.

**Key words:** hepatitis B virus, deoxiribonucleic acid, hepatitis C virus, ribonucleic acid, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), nucleotide sequence analysis, reverse hybridization, HBV polymerase gene, lamivudine, interferon, HCV-1b subtype, viral kinetic, RNA-dependent protein kinase binding region (PKR-BR), interferon sensitivity determining region (ISDR)

Az utóbbi évtizedben kifejlesztett új molekuláris biológiai technikákkal ugrásszerű fejlődést értünk el a vírushepatitisz diagnosztikájában és kezelésében. A B és C hepatitiszvírusok (HBV, HCV) nukleinsav-szerkezetének meghatározásával közelebb kerültünk a fertőzések patomechanizmusának megértéséhez. Ennek ismeretében célzott támadáspontú gyógyszerek kerültek kifejlesztésre és antivirális terápiánk egyre hatékonyabbá vált.

**Rövidítések:** ALT = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus ellenanyag; DNS = dezoxiribonukleinsav; HAI = hisztológiai aktivitási index; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HCV 1b-J = hepatitis C-vírus 1b (japán) szubtypusa; IFN = interferon; ISDR = interferonérzékenységet meghatározó régió; NS5A = hepatitis C-vírus genom nem strukturális 5A régiója; PCR = polimeráz láncreakció; PKR-BR = RNS-függő proteinkináz-kötő régió; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = reverz transzkripció polimeráz láncreakció

A vírushepatitisz diagnosztikájának pontosításához a nemzetközi ajánlásokat követve laboratóriummunkában az alábbi molekuláris diagnosztikai módszereket végezzük. Az akkreditált hepatitiszcentrumok számára végzett vizsgálati panel mellett jelen összefoglalóban jelzés szintű bemutatásra kerülnek kutatásaink is, melyek a B és C vírushepatitisz epidemiológiájához és terápiájához új, eddig még nem ismert magyar adatokat szolgáltatottak.

## Vírusgenetika

A vírusok nukleinsavból – dezoxiribonukleinsavból (DNS) és/vagy ribonukleinsavból (RNS) – és fehérjéből álló, önálló életre képtelen genetikai parazita

ták. Önmaguk reprodukciójához és a vírusfehérjék szintéziséhez szükséges öröklődő kódrendszert a nukleinsavat alkotó nukleotidok bázissorrendje hordozza. A DNS- vagy RNS-molekulák egy-egy szakaszát, amelyek a képződő fehérje aminosav-összetételét meghatározzák, géneknek nevezzük. A vírusok génjeinek száma háromtól több százig terjedhet.

A fertőzés mechanizmusának lényege, hogy a vírális nukleinsav fogékony sejtbe bekerülve, annak anyagcseréjét „vírusgyártásra” átprogramozza. Ettől kezdve a fertőzött sejt az eredeti funkciója helyett a nukleinsav által kódolt vírusfehérjék folyamatos újratermelését végzi.

Ezért a szerológiai és biokémiai vizsgálatok csak a hepatitis előszűrésére, indirekt jelzésére alkalmasak. A fertőzés aktivitását és az antivirális kezelés eredményét, valamint az infekció eredetét teljes biztonsággal a vírusnukleinsav kvalitatív vagy kvantitatív meghatározásával és nukleotidszerkezetének analízisével tudjuk igazolni. Erre szolgálnak a molekuláris biológiai vizsgálatok.

## Alkalmazott molekuláris diagnosztikai módszerek

Laboratóriumunkban az alábbi diagnosztikai módszereket alkalmazzuk:

- Polimeráz láncreakció (PCR)
  - reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-PCR),
  - nested polimeráz láncreakció (nested-PCR)
- Nukleotidszekvenca-analízis
- Hibridizáció

### Polimeráz láncreakció (PCR)

Ezzel az *in vitro* technikával a természet DNS-reprodukáló képességét utánozzuk. A módszer lényege, hogy az igen kis mennyiségben jelen lévő ( $10^{-18}$  g) mikroorganizmus genetikai anyagát, vagy ennek egy részét nagy specificitással, több nagyságrenddel feldúsítjuk, amplifikáljuk és az így nyert mintát a hagyományos laboratóriumi módszerekkel megjeleníthetővé és mérhetővé tesszük. Specifikus enzimek (hőstabil *Thermus thermophilus*, DNS-polimeráz és AmpErase), nukleotidok és ko-faktor ( $Mn^{2+}$ ) pufferolt elegyében 20–30 bázispárból álló, ismert szekvenciájú oligonukleotidok, ún. primerek segítségével 30–40 ciklus eredményeként a vizsgálandó anyag  $10^9$  nagyságrendű, milliárdszoros mennyiségét kapjuk meg, melyet azután pl. enzimmuno-assay módszerrel továbbvizsgálva, színreakcióval mérhetünk.

PCR-technikát használunk hepatitis B-vírus (HBV) DNS mennyiségi meghatározásához.

### Reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-PCR)

Genetikai információt nemcsak DNS, hanem RNS is hordozhat. Az információátadás ilyenkor fordítva történik. Ehhez az RNS által irányított DNS-szintézishez egy reverz transzkriptáz nevű enzim szükséges. Mivel a HCV egy RNS-vírus, ezért kimutatásakor első lépésként reverz transzkripcióval egyszálú RNS-ből komplementer DNS-t, cDNS-t ké-

szítünk, mely az amplifikáció kiinduló mintája lesz. Ez a módszer a reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció.

Ezzel a technikával végezzük a HCV RNS kvalitatív, kvantitatív és genotípus meghatározását.

### Nested polimeráz láncreakció (nested-PCR)

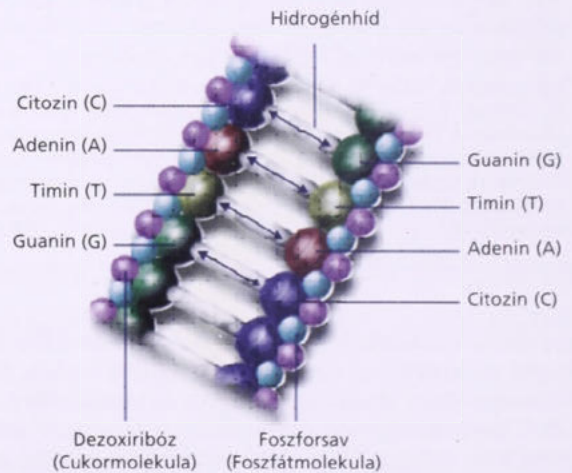
Igen kis mennyiségű minta biztonságos és a célszekvenca még pontosabb dúsítása érdekében az amplifikációt kétszer végezzük el. A második sorozatban felhasznált kiindulási minta az első kör reakciókeverékéből származik. Lényeges eltérés a primerek szekvenciáiban van. Az ún. „outer” vagy külső primerekkel hosszabb nukleinsavszakaszt dúsítunk, a második sorozat ún. „inner” vagy belső primerei rövidebb célszakaszt fognak közre.

Nested-PCR-technikát használunk a HBV lamivudinrezisztens mutánsainak kimutatásához, a HBV genotípus meghatározásához és a HCV 1b nukleotidszekvenca analíziséhez.

### Nukleotid szekvencaanalízis

Egy nukleinsav-molekula cukor-foszfát gerincből és a cukormolekulához kapcsolódó bázisokból épül fel. Egy-egy bázis, cukor és foszfátmolekula egységét nevezzük nukleotidnak (1. ábra). Három bázis egymás utáni sorrendje, az ún. triplet kódol egy képződő aminosavat. A fehérjéket alkotó 20 féle aminosav közül kettőt, a metionint és a triptofánt csak egy báziskombináció, a többi aminosavat többféle triplet kódolhatja. Ezért, ha egy fehérjeminta pontos szerkezetét akarjuk megismerni, akkor nem az aminosav-összetételt, hanem az azt kódoló nukleotidok (genom) sorrendjét, és a bennük megjelenő mutációkat kell feltárni.

A magyarországi infekciót okozó HCV-1b szubtypus nukleotidszerkezeti vizsgálatát szekvencaanalízissel végeztük.



1. ábra: A nukleotidok felépítése

### Hibridizáció

DNS szakaszok azonosítására szolgáló módszer. Nagy mennyiségű, különböző nukleinsav-molekulák közül speciális mintával, ún. szondával vagy probe-bal ki tudjuk választani a keresett szekvenciájú mintát. A probe-t szilárd fázishoz kötjük, melyhez reverzibilis módon kötődik, hibridizálódik a keresett komplementer szekvenciájú molekula. Ezután a megkötött hibridet színreakcióval láthatóvá tesszük.

A HBV-DNS, HBV és HCV szubtypusok és a HBV lamivudinrezisztens mutánsainak meghatározásához használjuk ezt a módszert.

## Krónikus B hepatitis

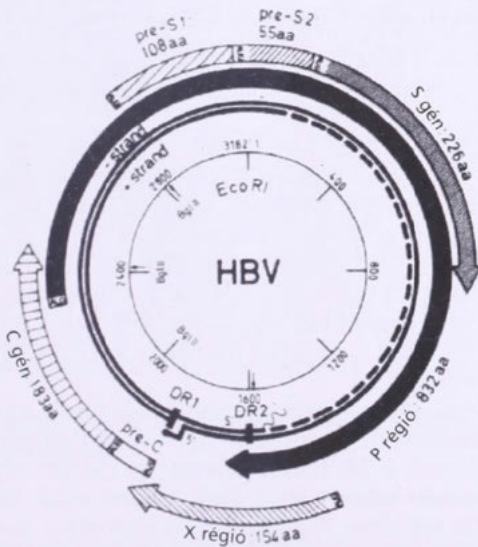
### Hepatitis B-vírus szerkezete

A vírus egy külső burkot és egy belső nukleokapszidot tartalmaz, mely utóbbi a mag (core) antigént, a DNS-polimeráz/reverz transzkriptáz enzimet és a vírusgenomot foglalja magában.

A vírusgenom megközelítően 3200 bázispárból álló cirkuláris, részlegesen kettős szálú DNS, mely egy teljes negatív (-) és egy rövidebb pozitív (+) szálból áll (2. ábra). Négy génszakasz különíthető el benne, melyek a vírust alkotó hét protein genetikai kódját hordozzák:

- pre-S/S gén → 3 fajta HBsAg,
- precore/core → HBcAg, HBeAg,
- P gén → polimeráz/reverz transzkriptáz enzim,
- X gén → HBxAg.

A betegség diagnózisa és az antivirális terápia szempontból a HBV DNS-szint meghatározása mellett a pre-S/S, precore/core és a P génnek van jelentősége.



2. ábra: HBV genom szerkezete

### Vizsgálatok

- HBV DNS kvantitatív meghatározása,
- HBV genotípus meghatározása,
- HBV lamivudinrezisztencia meghatározása.

#### HBV DNS kvantitatív meghatározása

A szérumban cirkuláló virális DNS a májban zajló vírusreplikáció markere. Molekuláris diagnosztikai

módszerekkel történő kimutatásával igazoljuk a) az aktív fertőzés tényét (HBeAg negatív betegen ez az egyedüli lehetőség), b) a terápia előtti bazális vírus-titer nagysága a kezelés hatásosságának prediktív jele és c) negatívvá válása, illetve tartósan alacsony szintje alapján mondhatjuk ki az antivirális kezelés eredményességét (4, 7).

Kimutatása két módszerrel lehetséges:

1. *Hibridizációs módszer:* alapja jelamplifikáció, hibridizáció és kemilumineszcenciás detektálás. Alacsony szenzitivitású:  $1.4 \times 10^5$  kópia/ml vagy 0,5 pg/ml. Méréstartomány  $2 \times 10^5 - 1 \times 10^9$  kópia/ml. Éveken keresztül az ezzel a módszerrel negatív eredményű beteget tartottuk vírusmentesnek.

2. *Mennyiségi PCR-módszer:* ma ezt a célamplifikációs polimeráz láncreakció módszert használjuk meghatározására. A vizsgálat a HBV pre-core/core régió amplifikációján alapul. Nagy érzékenységgű, alsó méréshatára  $2 \times 10^2$  kópia/ml. Lineáris eredményt ad  $2 \times 10^2 - 2 \times 10^5$  kópia/ml vírusszám között.

A PCR módszer bevezetése a betegség aktivitásának pontosabb meghatározását tette lehetővé. Számos, hibridizációs módszerrel negatív eredményű beteg ugyanis az újabb és érzékenyebb PCR-technikával vírus pozitívnak bizonyult. Komoly probléma lett a krónikus aktív hepatitis és az inaktív vírus-hordozás HBV-DNS szintjének meghatározása, az antivirális terápia szükségességének vírustiter alapján történő eldöntése és a kezeléssel elért virológiai válasz definiálása.

A legújabb állásfoglalásokat a „National Institutes of Health” (NIH) 2000 évi konferenciáján és az European Association for the Study of the Liver (EASL) 2002. szeptemberében Genfben tartott konszenzus konferenciáján fogalmazták meg (4, 7). E szerint a nem amplifikációs módszerrel pozitív eredményű,  $10^5$  kópia/ml HBV DNS-szint tekintendő határértéknek (jelentek meg ajánlások a  $10^3 - 10^4$  kópia/ml értékhatárra is). Tehát B hepatitisben – a C hepatitiszsel ellentétben – nem a teljes vírusmentesség jelenti a gyógyulást. Természetesen a B hepatitis aktivitásának fokát és az antivirális kezelés szükségességét a nukleinsav pozitívítás mellett a biokémiai (ALT) és szerológiai vizsgálatok (HBeAg + vagy HBeAg -, anti-HBe, HBsAg, stb.), valamint a májbiopszia hisztológia eredményeinek együttese alapján, a klinikai kép ismeretében a beteget kezelő orvosnak kell eldönteni.

#### HBV genotípus meghatározás

A pre-S/S génről 3 különböző nagyságú felületi, HBsAg fehérje íródik át, melyek a vírus külső burkát alkotják. Nukleotid szintű szerkezeti különbözőségük alapján a vírus hét fő genotípusát különíthetjük el: A–G. Jelentőségük a csoportokra jellemző földrajzi megoszláson túl a hepatitis különböző súlyossági fokában és az antivirális terápiára mutatott eltérő gyógyulási hajlamukban van. Észak-Nyugat-Európában és Észak-Amerikában az A, Dél-Európában és Indiában a D, Ázsiában a B és a C szubtypus a leggyakoribb. Utóbbiak között gyakoribb a precore/core mutáns, ahol a HBeAg-termelődés blokkolt, így ezek a betegek HBeAg negatívak.

Multicentrikus tanulmányok összefüggést találtak a betegség progressziója és a genotípusok között, ezért a legújabb diagnosztikai protokollok a vírustiter mellett a HBV genotípusok terápia előtti meghatározását is javasolják (4, 7, 13, 19).

Laboratóriumunkban a közelmúltban megkezdtük a magyarországi betegek vizsgálatát. Eddigi méréseink A és D szubtypusú B-vírus-fertőzöttséget igazoltak.

#### HBV lamivudinrezisztencia meghatározása

A krónikus B hepatitis kezelésében az interferon mellett másik hatékony antivirális készítmény a lamivudin. Orálisan adható nukleozidanalóg, mely a vírus-DNS-be beépülve láncterminációt okoz, ezzel gátolja a virális DNS-polimerázok működését, a reverz transzkripciót, így elnyomja a virális fehérje szintézisét és a HBV szaporodását.

Előnyei mellett, mint minimális mellékhatás és orális adagolás, a legnagyobb gondot a kezelés idejével arányosan növekvő számú lamivudinrezisztens HBV-mutáns megjelenése és klinikai „breakthrough” jelenti. Ilyenkor az addig negatív HBV-nukleinsav újra pozitívvá válik, a transzaminázértékek kóros tartományba kerülnek és a betegség lefolyása bizonytalanra válik. Leggyakoribb variánsok a HBV DNS P gén YMDD (tirozin, metionin, aszparagin aszparagin) mutációi, ahol a C doménban az M552V/I metionin valinra vagy izoleucinra, a B doménban az L528M locusban a leucin metioninra változik (4, 7, 10, 13).

*Módszer:* Nested-PCR és reverz hibridizációs csíkmódszer kombinációja.

A vizsgálatot a lamivudint szedő betegeknél fél-évente javasoljuk. Eredménye eldönti, hogy az antivirális kezelés sikertelenségét a gyógyszer hatástalansága vagy a megjelenő rezisztens mutánsok okozzák (10). Utóbbi esetben másik, lamivudinrezisztens mutánsokra is ható készítményre kell váltani (pl. adefovir dipivoxil).

## Krónikus C hepatitis

### Hepatitis C-vírus szerkezete

A vírus genomja egyszálú, kb. 9400 nukleotidból álló RNS-molekula, mely 3010–3030 aminosavból álló poliproteint kódol. A vírus „strukturális” része az RNS genomot magában foglaló core (C) régióból és az „envelope” (E1, E2) burokképletekből áll. A „non-strukturális” részek az NS2-NS5, melyek szerepe a vírus szaporodásában és az enzimek kódolásában van.

*Vizsgálatok:*

- HCV RNS kimutatása,
- HCV RNS-szint monitorozása,
- HCV genotípus meghatározása,
- HCV 1b nukleotidszekvencia-analízis.

### HCV-RNS kimutatása

Az aktív C vírushepatitis diagnosztikájának kulcsfontosságú vizsgálata (1, 2, 3, 15). Pozitivitása alapján

- mondható ki a betegség aktivitása,
- indikáljuk az interferonterápiát,
- az induló vírustiter a terápia eredményességének prediktív jelzője.

#### 1. RT-PCR módszer:

a) minőségi meghatározás: érzékenységenek alsó határa 50 IU/ml,

b) mennyiségi meghatározás: érzékenységenek alsó határa 600 IU/ml.

Szenzitivitásuk a különböző C-vírus szubtypusokra azonos. A beteg vírusmentességét az 50 IU/ml cut-off érzékenységgű kvalitatív teszt negatív eredményénél szabad csak kimondani.

#### 2. bRNS jelamplifikációs módszer

Hazánkban a megelőző években elterjedten használták. A vizsgálandó nukleinsavhoz hibridizált komplex kemilumineszcenciás méréséből következtetnek a vírustiterre. Hátránya, hogy érzékenysége lényegesen gyengébb a célamplifikáción alapuló PCR-módszernél. Érzékenységenek alsó határa 200 000 genom ekvivalens/ml.

### HCV RNS-szint monitorozása

Az IFN-terápia alatti vírusszintcsökkenés „kétlépcsős”:

– az első 48 órában, az ún. „gyors fázisban” a vírusszint gyors esése az IFN dózistól függ,

– a második, ún. „lassú fázis” a vírusreplikáció gátlásának hatékonyságától és a fertőzött sejtek pusztulásától függően nagy variabilitást mutat: nem reagáló, enyhén reagáló, lassan reagáló és gyorsan válaszoló típus (2, 3, 5).

A HCV RNS monitorozásával a terápia alatti vírustiter változásából előre következtetni lehet a kezelés eredményére. Mérések időpontja: 0., 12., 24. hét, terápia vége és az utánkövetés 24. hete.

A nemzetközi irodalmi adatokkal egyezően saját méréseinkkel is igazoltuk, hogy a tartósan vírusnegatívvá váló (sustained responder) betegek az antivirális terápia 12. hetében már HCV RNS (PCR) negatívak voltak (9).

Költséghatékonysági szempontból javasolt a kezelés 12. hetében de kvantitatív HCV 1b szubtypusú vírustiter mérésénél a 24. héten kvantitatív mérést végezni. Perzisztáló pozitív RNS-érték esetén a 28. héten a terápiát fel lehet függeszteni, negativitása esetén azonban 48 hétig kezelendő a beteg (1, 2, 3, 5).

### HCV genotípus meghatározás

A hepatitis C-vírus variabilitása és mutációs készsége közismerten igen nagy. A kutatók a nukleotidszekvencia elemzése során 11 típusát és kb. 90 szubtypusát különítették el, melyek közül 6 típusnak és 11 szubtypusnak van igazoltan patogenetikai jelentősége. Néhány szubtypus az egész világban megtalálható, ezek az 1a, 1b, 2a, 2b, a többinek, mint pl. 5a, 6a jellegzetes földrajzi előfordulása van. A szerkezeti különbségek analizésének a fertőzés epidemiológiája, a terápia eredményessége és a kórlefordulás szempontjából van jelentősége, mert a különböző



szubtípusok meghatározói az antivirális kezelés eredményességének, és befolyásolják a kórkép súlyosságát is (1, 3, 15, 17). Laboratóriumunkban 1999 óta végezzük a C-vírus típus- és szubtípus meghatározását.

**Módszer:** HCV szubtípus meghatározása az 5'NCR variabilitása alapján RT-PCR és reverz hibridizáció módszerével.

Analízisünk a magyarországi betegek 91,5%-os HCV 1b fertőzöttségét igazolta. Ebben a szubtípusban a terápia előtti vírusszint szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az 1a szubtípusban (9, 11, 16). Az irodalmi adatok alapján ismert, hogy a HCV 1b a legnehezebben eliminálható és az antivirális terápiára legrosszabbul reagáló vírustípus. A fentiek alapján érthető, hogy a betegek HCV genotípusának ismerete hozzásegít bennünket a kezelés időtartamának és az alkalmazott szer dózisének legoptimálisabb kiválasztásához.

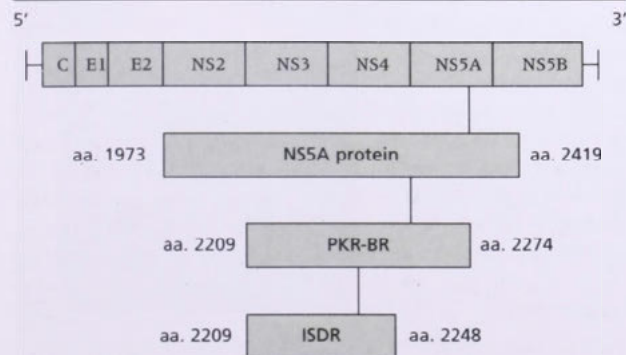
#### HCV 1b nukleotidszekvencia-analízis

A japán betegek 1b fertőzöttsége a magyarokéhoz hasonlóan szintén igen magas, 73%. *Enomoto, Okamoto és mtsai* 1994-ben meghatározták a vírusgenom teljes nukleotidszekvenciáját, mely HCV 1b-J (japán) szubtípusként vált ismertté világszerte (6, 14). Közben több közlemény jelent meg a Japánban és a világ többi részén előforduló, azonos szubtípuson belüli, ún. kvázispeciesek szerkezeti különbözőségeiről, és az ebből fakadó klinikailag fontos eltérésekről.

A vírus NS5A domén 2209–2274. aminosavakat kódoló területén található az RNS-függő proteinkináza-kötő régió (PKR-BR), mely központi szerepet játszik a vírus szaporodásában, és egyben az antivirális IFN-terápia támadáspontja: ez az IFN-érzékenységet meghatározó régió (ISDR, aa2209–2248) (3. ábra).

Japán kutatók összefüggést találtak az ISDR típusa és az IFN-terápia eredményessége között. *Enomoto* az ISDR-régióban található aminosavcsere alapján a következő csoportosítást hozta létre: „vad” típus (0 aminosavcsere), intermedier (1–3 aminosavcsere), mutáns típus ( $\geq 4$  aminosav csere) (6, 8, 18).

**Módszer:** A HCV NS5A nested RT-PCR termékének szekvenciaanalízise.



**3. ábra:** Az ISDR és a PKR-B régiók elhelyezkedése a hepatitis C-vírus NS5A területén belül

*Kutatómunkánk célja kettős volt:*

a) A magyarországi betegekből izolált HCV 1b és a HCV 1b-J (japán) PKR-B régiók szerkezetének összehasonlítása.

b) ISDR régióban expresszázó mutációk és az IFN-terápia hatékonysága közötti összefüggés vizsgálata.

**Eredmények:**

Betegeinkben a 2259., 2262. és a 2266. aminosavak területein állandósult eltéréseket találtunk. Elemzésünk valószínűsíti, hogy a magyarországi kvázispeciesek különbözik a HCV 1b-J-től.

Összefüggést találtunk az IFN terápiára mutatott reagálás és a betegek HCV ISDR típusa között. A mutáns típusú (aminosav-változás  $\geq 4$ ) HCV 1b-fertőzésnek pozitív prediktív értéke van a tartós reagálásra (12).

## Következtetések

A hepatitis B- és C-vírus PCR alapú nukleinsav-meghatározása a fertőzés aktivitásának és az antivirális terápia eredményességének legfontosabb vizsgálata. Terápiás prediktív markerként a bazális vírustömeg, a B- és C-vírus genotípus meghatározása és a kezelés alatti víruskinetika vizsgálata javasolt. A magyarországi B és C vírushepatitisek epidemiológiájára a genotípusmegoszlásokból és a vírusok molekuláris szerkezeti analízisének eredményeiből következtethetünk.

A molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával egyrészt a magyarországi krónikus B és C vírushepatitisek epidemiológiáját sikerült feltérképezni, másrészt a mindennapok gyógyító munkájában hozzásegítenek bennünket a betegség aktivitásának pontosításához és a választandó antivirális terápia típusának, dózisének és időtartamának optimalizálásához.

**IRODALOM:** 1. *Alberti, A. Benvegno, L.:* Management of hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2003, 38, S104-S118. – 2. *Berg, T. Sarrazin, C. Herrmann, E. és mtsai:* Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology*, 2003, 37, 600-609. – 3. *Bisceglie, A. M., Hoofnagle, J. H.:* Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36, S121-S127. – 4. *Conjeevaram, H. S., Lok, A. S.:* Management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2003, 38, S90-S103. – 5. *Davis, G. L.:* Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36, S145-S151. – 6. *Enomoto, N., Sakuma, I., Asahina, Y. és mtsai:* Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 77-81. – 7. *Franchis, R., Hadengue, A., Lau, K. K. G. és mtsai:* Consensus statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2003, 38, 533-540. – 8. *Gale, M. J., Korth, M. J., Tang, N. M. és mtsai:* Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*, 1997, 230, 217-227. – 9. *Gervain J.:* A krónikus C vírushepatitis diagnosztikája. *Magyar Belorvosí Archivum*, 2001, LIV, 156-163. – 10. *Gervain J.:* A „B” és „Delta” vírushepatitisek epidemiológiája, szerológiai és molekuláris biológiai diagnosztikája. *Magyar Belorvosí Archivum*, 2003, I, 37-45. – 11. *Gervain, J., Simon, jr. G., Simon, J.:* Genotype distribution of hepatitis C virus in the Hungarian population with chro-

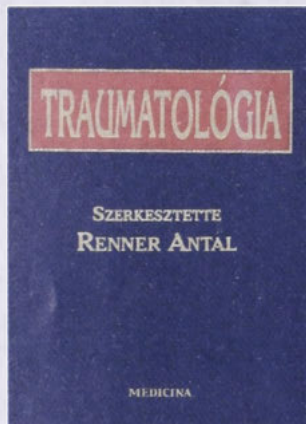
nic viral hepatitis C. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2003, 15, 449-450. – 12. Gervain J., Czibula Á., Simon J. és mtsai: Krónikus C-hepatitis betegekben izolált hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével. Orv. Hetil., 2003, 24, 11-16. – 13. Kirishima, T., Okanoue, T., Daimon, Y. és mtsai: Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment. J. Hepatol., 2002, 37, 259-265. – 14. Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y. és mtsai: Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. J. Gen. Virol., 1991, 72, 697-2704. – 15. Pawlotsky, J. M.: Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology, 2002, 36, S65-S73. – 16. Pár, A., Gervain, J., Gögl, Á.: Hepatitis C virus infection: pa-

thogenesis, diagnosis and treatment. Scand. J. Gastroenter., 1998, 33, S107-S114. – 17. Simmonds, P., Alberfi, A., Alter, J. H. és mtsai: A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. Hepatology, 1994, 188, 331-341. – 18. Watanabe, H., Enomoto, N., Nagayama, K. és mtsai: Number and position of mutations in the interferon (IFN) sensitivity-determining region of the gene for nonstructural protein 5A correlate with IFN efficacy in hepatitis C virus genotype 1b infection. J. Infect. Diseases., 2001, 183, 1195-1203. – 19. Yuen, M. F., Sablon, E., Yuan, H. J. és mtsai: Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2003, 37, 562-567.

(Gervain Judit dr., Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3-5. 8000 e-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu)

# AB MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## könyveiből



### Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Öszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

### Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig Az emberiség csillagóriái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzékkel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hőseink és azok nagy felfedezéseinek keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



## A preventív szemléletű gondozás szívelégtelenségben

Cserhalmi Livia dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Tanszék és Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Nyári Ildikó dr.)

A szívelégtelenség gyakori előfordulása, költségigényes, az életminőség romlásával és magas halálozással járó cardialis szindróma, amely folyamatosan növekvő egészségügyi problémát jelent a társadalom számára. Kezelése a nem specifikus és a gyógyszeres eljárásokat egyaránt tartalmazó komplex gondozási programot igényel, melynek a legújabb szempontok szerint a mortalitás csökkentése mellett fő céljai a prevenció, továbbá az életminőség javítása, a kórházi ápolások számának és így az egészségügyi ellátás költségeinek csökkentése. A betegek optimális ellátása krónikus szívelégtelenségben a fekvő, az ambuláns és az otthoni ellátást egyaránt magában foglaló multidiszciplináris team feladat, melyben a nővérek is jelentős szerepet játszanak. A gondozó tevékenység szervezeti formája különböző lehet, az adott betegcsoport sajátosságain kívül döntően az egészségügyi ellátás anyagi kereteitől függ. Az aktuális preventív álláspont szükségesnek tartja a balkamradiszfunkció kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek gondozását és szükség esetén kezelését is a szívelégtelenség egyéni és társadalmi rizikójának csökkentése érdekében. A szerző ismerteti a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben működő speciális szakambulancia kezelési programját.

**Kulcsszavak:** szívelégtelenség, gondozás, prevenció, speciális szakrendelés

**Care programs and prevention in heart failure.** The heart failure is a common, costly, disabling and fatal cardiac disorder with high mortality and a continuously growing health problem in the population. The goals of the comprehensive non-pharmacological and pharmacological care programs focus on the decrease of mortality, prevention, improve the quality of life, reducing the hospital readmissions and decreasing costs. The management approach of heart failure as a chronic illness spanning the home, outpatient and inpatient settings involve multidisciplinary team care. Nurses can play an important role in any form of care. The organization of care may be different, closely adapted to the needs of patient population and the financial resources of health care. The new strategy includes measures aiming individual care for patients at high risk of developing left-ventricular dysfunction to reduce the impact of heart failure on public and individual health. Author reported the comprehensive management program of specialized heart failure outpatient clinic in Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology.

**Key words:** heart failure, care, prevention, outpatient clinic

A *szívelégtelenség* komplex klinikai szindróma, mely bármilyen cardialis károsodás következményeként kialakulhat. Jellemző a betegek funkcionális kapacitásának és életminőségének csökkenése, továbbá a progresszív kórlétfolyás. Ennek hátterében a cardialis struktúra újabb inzultus nélkül előrehaladó átépülése és a cardialis funkció fokozódó károsodása áll. A magas halálozási arányt nemcsak a kórkép folyamatos progressziója, hanem a bármikor bekövetkező hirtelen halál magyarázza (1, 11, 13).

Az elmúlt években jelentős előrehaladás volt a patofiziológia és a kezelési módszerek területén, új gyógyszerek épültek be a standard és kiegészítő terápiába. Mindezek ellenére a szívelégtelenség növekvő jelentőségű egészségügyi probléma. Ennek oka, hogy az egyetlen cardiovascularis szindróma, melynek növekszik az incidenciája és prevalenciája. Az Amerikai Egyesült Államokban a prevalencia 1,5–

2%, 65 év felett 6–10%, Európában 0,4–2% és az életkorral növekvő tendenciát mutat (1, 12, 52).

A várható prognózis nem javul és a halálozás világszerte növekszik. Erre utalnak a következő adatok: az USA-ban 40 év alatt hatszorosára növekedett a halálozás, manapság a halálozási rizikó 5–40%/év. Európában 4 év alatt 50%-os halálozásnövekedésről számolnak be (1, 9, 52).

Figyelemre méltó ezen betegek nagyfokú és egyre növekvő ellátási igénye, mely különösen jelentős a hospitalizáció és rehospitalizáció vonatkozásában. Az Egyesült Államokban a szívelégtelenségben szenvedő betegek hospitalizációja 10 év alatt megháromszorozódott, a betegek 30%-a 90 napon belül újból kórházi felvételre került. Ez rendkívül megemeli az egészségügyi költségeket, az USA-ban a teljes egészségügyi költség 5,4%-át fordítják a szívelégtelenség kezelésére (1, 12).

Az alapvető probléma abban foglalható össze, hogy bár új, rendkívül hatékony gyógyszerek állnak rendelkezésre, elsősorban az ACE-gátlók és a béta-receptor-blokkolók, melyek a nemzetközi vizsgálatok alapján csökkentik a morbiditást és a mortalitást (3, 8, 25, 26, 54), ez mégsem mutatkozik az általános populáció prognózisában és halálozási arányában.

Ennek okai ezen betegek ellátásában, illetve az ellátás hiányosságaiban keresendők.

Ezek a következők:

1. *Diagnosztikus problémák:* Ismeretes, hogy a betegség általában aluldiagnosztizált, a tüneteket sokszor a kornak, dekon디션átságnak vagy egyéb kórképeknek tulajdonítják (1, 9). Sajnálatos, hogy a diagnózis gyakran késői stádiumban történik. A szívelégtelenség megállapítása megközelítőleg 80%-ban már kórházi diagnózis (9, 12).

2. *Nem specifikus és gyógyszeres kezelés:* A rendelkezésünkre álló modern gyógyszeres terápia lehetőségei ellenére a jelenlegi kezelés gyakran szuboptimális és nem felel meg a modern irányelveknek, emellett nem kielégítő az egyéb, nem specifikus kezelési módok alkalmazása sem (1).

3. A rehabilitációs tevékenység és a kellő színvonalú gondozás hiánya (4, 5).

A fentieknek már következménye a gyakori hospitalizáció és rehospitalizáció, melynek igen jelentős költségnövelő hatása van. A kezelés hatékonyságát csökkenti, és növeli a rehospitalizációk számát a betegek korai kórházi elbocsátása, ezenkívül jelentőséggel bír a beteg kellő felvilágosításának és oktatásának elmaradása az életvitel, diéta, gyógyszereszedés vonatkozásában. Ebből eredhet a beteg „non compliance” magatartása, az aktív kooperáció hiánya, bár természetesen a környezeti tényezők, szociális körülmények szerepe sem hanyagolható el (30, 38, 47).

## Költségek

A prognózis és a mortalitás nem megfelelő alakulása mellett igen nagy probléma, hogy a szívelégtelenségben szenvedők ellátásának költségei egyre növekednek. Ennek összetevői:

– elsősorban a kórházi ellátásra fordított összeg ami az összköltség 65%-át képezi, és mint az összes malignus betegségre fordított pénzmennyiség kétszerese (9, 38),

– a modern technikai eljárásokat alkalmazva természetesen nem elhanyagolandó az egyes orvosi vizitek, vizsgálatok költsége sem,

– a komplex gyógyszeres kezelésbe folyamatosan beépülő új szerek – melyek nem helyettesítik az előzőeket, csupán kiegészítik és hatékonyabbá teszik a kombinált kezelést – szintén egyre emelik annak költségigényét.

– a szívelégtelenségben szenvedő betegek ellátása, rendszeres gondozása és ismételt kórházi kezelése. Ez Amerikai Egyesült Államokban 12–15 millió vizitet és 6,5 millió ápolási napot és kb. 500 millió dollárnyi gyógyszerköltséget jelent évente (1).

A társadalmi veszteség értéke, amelyet a szívelégtelenségben szenvedő betegek munkaképtelensége jelent, szinte fel sem becsülhető.

## A terápia szemlélet változása

A szívelégtelenség kezelésének alapvető szempontja 30 évvel ezelőtt az oedemák kiürítése volt, az 1970-es években pedig a hemodinamikai változások befolyásolása.

Az 1980-as évektől a patofiziológia tisztázása alapján a kóros neurohormonális aktiváció csökkentése került előtérbe (7, 25, 32). Az ACE-gátló szerek alkalmazása – melyek ezen mechanizmus révén hatnak – nemcsak tüneti javulást, az életminőség javítását, hanem a progresszió lassítását, a szövődmények megelőzését és a mortalitás csökkenését is eredményezik, amint azt a széles körű nemzetközi vizsgálatok igazolták (8, 26, 27, 28).

Az ACE-gátlók adása korai stádiumban, balkamra-diszfunkció esetén is hatékonyan bizonyult a progresszív kórlefordulás befolyásolása szempontjából. Ezen terápia lehetőség alapozta meg a szívelégtelenség kezelésében a preventív terápia szemléletet (4, 5, 26).

A 90-es évektől vált irányadóvá a *preventív kezelési elvek alkalmazása*, mely együttesen jelenti a minél korábbi diagnózist – lehetőleg a balkamra-diszfunkció stádiumában –, valamint az optimális dózisu standard kezelés mielőbbi megkezdését. Ez kombinált gyógyszeres kezelést jelent, elsőként az ACE-gátlók adásának megkezdését, majd kiegészítését a szükséges diuretikum, digitális, spironolacton és béta-receptor-blokkoló kezeléssel (11, 31, 52, 53, 45, 44).

Az 1990-es évektől vált követendő alapelvvé a betegek rendszeres gondozása nemcsak a már kialakult, illetve előrehaladott szívelégtelenség, hanem balkamra-diszfunkció esetében is. A betegség progresszív természetének felismerése és a prevenció lehetősége indokolja ezen betegek kezelését és gondozásba vételét (4, 31, 52).

*A kezelés komplex célja a szimptomás javulás elérésén kívül a morbiditás és a mortalitás csökkentése és ezáltal a társadalom szempontjából igen jelentős kezelési költségek redukálása* (1, 11, 52). 2001-ben kiadott ACC/AHA módszertani levél továbblépést jelent, amennyiben a „high risk” betegek kezelését is követelménnyé teszi. Ezáltal a szívelégtelenség kialakulásának rizikócsökkentését tűzte ki célul, ami egyaránt szolgálja mind az egyént, mind a társadalom érdekét (1).

## A gondozás módszertani kérdései

A szívelégtelenségben szenvedők gondozásával kapcsolatban a következő kérdések merülhetnek fel:

– mikor, a kórkép melyik stádiumában kezdjük el a betegek rendszeres gondozását,

– milyen módszerekkel történjék a gondozás,

– szervezeti formák és a gondozás helye az egészségügyi ellátás különböző szintjein: kardiológiai centrum, területi speciális szakrendelés, kórházi ambuláns rendelés, területi alapellátás.

A gondozást egyaránt végezheti belgyógyász, kardiológus szakorvos és minden esetben szükséges a szakképzett nővérek részvétele. Egyes tapasztalatok szerint igen eredményes az e célra kialakított gondozónővér-hálózat (6, 29, 37, 40).

## Módszertani levelek

A gondozás jelentőségével, aktuális kérdéseivel kapcsolatosan a szívelégtelenséggel foglalkozó legújabb európai és amerikai módszertani levelek egyaránt állást foglalnak. Az ESC 2001-ben kiadott módszertani levele a betegek gondozásának követendő szempontjait a következőkben foglalja össze (52).

Elsősorban szükségesnek tartja *speciális team* létrehozását (orvos-nővér) a betegek gondozására, utánkötésére. Ennek feladata a kezelés beállítása, az aktuális módszertani ajánlásokban javasolt standard gyógyszereket tartalmazó terápia optimalizálása.

A gondozó tevékenység fő célja továbbá az *állapotváltozások korai észlelése és a terápia adaptációja* az aktuális állapothoz, különösen kihasználva a flexibilis diuretikus kezelés lehetőségeit.

Az optimális gyógyszeres kezelés mellett igen fontos az ún. *nem gyógyszeres kezelési módok* alkalmazása, a lehetőleg már a kórházban megkezdett betegoktatás, a betegek követendő életformájára vonatkozó tanácsadás, a megfelelő beteg-compliance kialakítása.

A gondozás szervezeti formáját az adott szubjektív és objektív feltételektől függően rugalmasan lehet kialakítani. Bármilyen ellátási formában mind *szakambulanciák*, mind *területi gondozás* keretében egyaránt végezhető a betegek utánkötése, de mindig igényli a szívelégtelenség témakörében speciálisan képzett nővéreket is.

A módszertani levél a következő *szervezeti formákat* javasolja: speciális szakambulancia, speciális gondozónővér-hálózat és megemlíti az esetleges telemonitorozási program alkalmazását is, ahol erre lehetőség van.

Az európai ajánlás szerint jelenleg még nem dönthető el, hogy melyek a leghatékonyabb szervezeti formák. Az elmúlt években egyes közlemények különböző jellegetű gondozási modellek sikeréről számoltak be.

Fonarow és mtsai (30) az általuk alkalmazott komplex kezelési programban a gyógyszeres kezelés, a diéta és a testmozgás jelentőségét hangsúlyozó betegoktatást tartják fontosnak. A gondozó teammel tartott rendszeres kapcsolaton kívül hatékonyan bizonyult a gondozott betegek közti interaktív kontaktus létrehozása is. Eredményként a funkcionális státus javulásáról és a kórházi újrafelvételek 85%-os csökkenéséről számoltak be.

Hagenhoff és mtsai (34) a betegoktatásban az anatómiai, fiziológiai felvilágosítást, a gyógyszeres kezelés jelentőségének és a rizikótényezők ismertetését tartja fontosnak.

A gondozó team segítségével igen jelentős lehet a betegek pszichológiai problémáinak megoldásában is. A nővérek képzésében előtérbe kell helyezni a beteggondozás pszichológiai vonatkozásait, valamint a rizikófaktorok és a diétás szempontok oktatását.

Martensen és mtsai (39) kiemelt szempontnak tartják a férfi betegek életviteli problémáit, melyeket igen gyakran a munkakapacitás és a szexuális aktivitás csökkenése

okoz. A betegek életvezetési és viselkedési problémáinak megoldásában hatékonyan alkalmazták a létrehozott gondozónővér-hálózatot.

A krónikus gondozó tevékenységben igen nagy segítséget nyújthatnak a *speciálisan képzett nővérek*, akik a kórházi elbocsátás után felveszik a kapcsolatot a betegekkel. Tevékenységük az otthoni viziteken kívül telefonkontaktus formájában történhet, a gyógyszerelés folyamatos ellenőrzése mellett pszichoszociális támogatást nyújtanak és segítenek a betegek életvitelének kialakításában.

Svédországban az alapellátásban létesített és nővérek által vezetett gondozó ambulanciák, ún. „nurse-led outpatients clinics” igen jó eredményeket mutattak fel (40).

A nővérek által nyújtott gondozás jelentőségét hangsúlyozó szerzők azonban egyetértenek abban, hogy ezen jellegű gondozás alapfelvétele a nővérek speciális képzettsége, valamint szoros együttműködés a gondozó kardiológussal a terápiás terv kidolgozásában (37, 47, 48, 49, 51).

A rendszeres gondozó tevékenység nyomán a gondozott betegek életminősége és a túlélés is javulhat (6, 52), valamint csökkenhet a kórházi felvétel száma és az ellátási költség.

A 2001-ben megjelent ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) ajánlás mind a diagnosztika és a terápia-területén, mind a gondozás tekintetében – systolés/diastolés szívelégtelenségre vonatkozóan egyaránt – a *preventív szemléletet* fejleszti tovább (1). Jelentős új vonása, hogy felsorolja mindazon *konkrét rizikófaktorokat és strukturális tényezőket*, amelyek szívelégtelenséghez vezethetnek, és *új stádiumfelosztást* vezet be, mely tükrözi a szindróma progresszív klinikai jellegét (1. és 2. táblázat). A terápiás ajánlás lényeges változása, hogy célul tűzi ki a *cardialis diszfunkció kialakulása előtti ún. rizikócsökkentésként alkalmazott kezelést* a veszélyeztetett betegek esetében, tehát az aktív beavatkozást még a cardialis funkciózavar kialakulása előtt. Ez előrelépést jelent az eddigi preventív szemléletben is, amely eddig csak a tünetmentes cardialis diszfunkció kimutatását és kezelésének bevezetését hangsúlyozta (1. ábra).

A „high risk” betegek kezelésével a cardialis diszfunkció megelőzését, az esetleges regresszió elérését és a progresszió megakadályozását szeretnénk elérni. A multidiszciplináris

1. táblázat: A szívelégtelenség stádiumainak új osztályozása

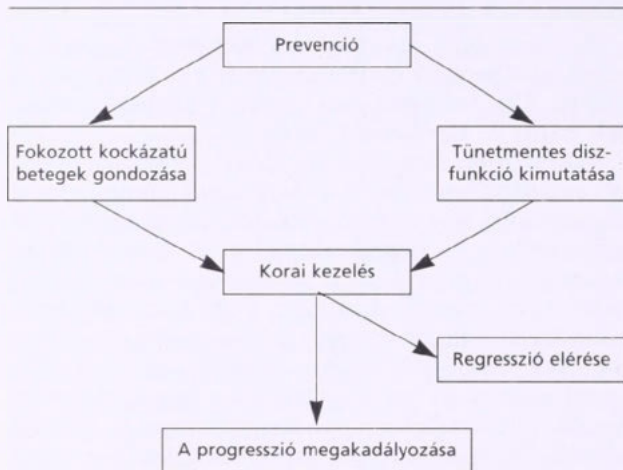
Stádium	Betegek
A	Fokozott kockázat szívelégtelenség kialakulására Hypertonia ISZB diabtes mellitus CM családi anamnézis
B	Tünetmentes szívelégtelenség lezajlott MI Systolés diszfunkció (LVD)
C	Tünet szívelégtelenség Tünetmentes vitium ismert strukturális szívbetegség
D	Refrakter szívelégtelenség végstádium fulladás, fáradékonyág csökkent terhelési tolerancia nyugalmi tünetek max. gyógyszeres kezelés mellett (rendszeres rehospitalizálás, speciális intervenció igénye)

CM = cardiomyopathia; MI = myocardialis necrosis

2. táblázat: ACC/AHA stádiumok és a NYHA funkcionális osztályok kapcsolata

	A	B	C	D
ACC/AHA szívelégtelenség stádiumok	Fokozott kockázat HF kialakulására	Strukturális szívkárosodás HF tüneteivel	Strukturális szívkárosodás HF korábbi vagy jelen lévő tüneteivel	Refrakter HF speciális intervenció igényével
		I.	II-III.	IV.
		Asymptomás HF jelenleg tünet nincs	Enyhe vagy mérsékelt HF tünetek enyhe vagy mérsékelt terhelésre	Súlyos HF nyugalmi tünetek

HF = szívelégtelenség



1. ábra: HF prevenció elméleti lehetőségei

kezelési program, mely a „high risk” betegek részére ajánlott, elsősorban a *nem specifikus kezelés*, illetve gondozás módszereit tartalmazza. Elsődlegesnek tekinthető a többirányú életmódváltoztatás, mely magában foglalja az adott egyén rizikófaktorainak kiküszöbölését, így a dohányzás és esetleges drogok elhagyását, az alkoholbevitel korlátozását, étrendi változtatásokat és a rendszeres testmozgást.

Az optimális ellátás emellett preventív célú gyógyszeres kezelést is jelent az egyéni és társadalmi rizikó csökkentése érdekében. Gyógyszeres beavatkozást igényelnek a lipidzavarok, melyek az ischaemiás szívbetegség kialakulása szempontjából nagy jelentőségű rizikófaktorok tekinthetők. Kiemelt fontosságú a hipertóniás betegek kezelése, és igen lényeges, hogy olyan szereket alkalmazzunk, melyek hipertóniában és szívelégtelenségben egyaránt hatásosak.

A klinikai szindróma kialakulása után a preventív cél a progresszió lassítása, a morbiditás és a mortalitás rizikójának csökkentése. A prevenciót a klinikai stádiumoknak megfelelően alkalmazott standard kezelés jelenti, mely ACE-gátlókat, béta-receptor-blokkolókat, spironolactont foglal magában, valamint kellő dózisban diuretikumokat és digitáliszt.

Az ACC/AHA módszertani ajánlás a szívelégtelenséget olyan krónikus betegségnek tekinti, melynek kezelése fekvőbeteg, ambuláns és otthoni ellátást egyaránt magában foglaló multidiszciplináris orvosi feladat.

A betegek ideális ellátására szervezett ellátó team – orvos-nővér – mellett, mely folyamatos kezelési és gondozási programot alkalmaz, a gondozási tevékenységben természetesen gyakran szükség van egyéb szakágazatok részvételére is. A belgyógyász és kardiológus együttműködési formáira ma még egységes ajánlás nincs, a szövődmények ellátása, a speciális beavatkozások, terápiás eljárások indikálása kardiológus feladata. Az ellátó team munkájának eredményességét feltétlen biztosítani kell a hospitalizációra és intervencióra lehetőséget nyújtó intézeti háttérrel.

A megfelelő színvonalú gondozási program kialakítása egyben oktatási és folyamatos továbbképzési feladatot is jelent, a gyakorlati ajánlásokat minden szinten ismertetni kell ezen betegekkel foglalkozó orvosok (házi orvos, belgyógyász, kardiológus), valamint nővérek számára. Oktatási feladatnak kell tekinteni a beteg környezetének, családjának felvilágosítását is (29, 34, 36).

A gondozási munka eredményességét a betegek életminőségének és funkcionális státuszának javulásán vagy stabilizálásán kívül a morbiditási mutatók segítségével, valamint a hospitalizációs ráta csökkenésével lehet értékelni.

## A szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása Magyarországon

Hazánkban ezen betegek gondozási formáira vonatkozóan nincs egységes álláspont. A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben 1970-től kezdve speciális szakambulancia foglalkozik a primer és szekunder szívizombetegségek illetve ennek következményeként kialakult szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozásával. Ezenkívül több egyetemi centrumban is kiemelt figyelmet fordítanak ezen betegeknek. Az intézeti háttérrel rendelkező ambulanciák előnye, hogy lehetőséget nyújt ezen

betegek hospitalizációjára, illetve intervenciók végzésére, pacemaker, illetve ICD beültetésére.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek többségét feltehetően nem specializált területi ellátási szinteken kezelik, mind ez ideig erre vonatkozó felmérés nem történt. A betegek szakambulanciákra, illetve magasabb ellátási szintekre küldése progresszió, szövődmények esetén, illetve pacemaker, ICD avagy esetleges szívtranszplantáció indikációjának felállítása szempontjából feltétlenül indokolt. A jelenlegi ellátási helyzetről e vonatkozásban sincsenek országosan összegyűjtött és jellemző adatok, ennek igénye azonban fennáll. Ugyancsak nem lehet hiteles adatokra hivatkozni jelenleg az incidencia, prevalencia, valamint a mortalitás tekintetében.

A szerző a szívelégtelen betegek ellátása tekintetében mint saját módszertani modellt a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben 1970 óta működő speciális szakambulancia tevékenységét tudja példaként demonstrálni.

## A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben működő „Szívizombetegségek és szívelégtelenség” szakambulancia tevékenysége

Az Országos Kardiológiai Intézetben 1970-től működik szakosított ambuláns rendelés a szívizombetegségekben szenvedők, illetve a primer és szekunder szívizomkárosodás következményeképpen kialakult szívelégtelenségben szenvedő betegek részére. A szakambulancia tevékenységét orvos-nővér team végzi.

A Magyarországon először létrehozott szakambulanciának a létrejöttét azon kedvező körülmények tették lehetővé, hogy az országos kardiológiai centrumnak speciális helyzete révén kezdettől fogva rendelkezésére állt a korszerű diagnosztika lehetősége, valamint a kórházi háttér, mely szükség esetén hospitalizációt, illetve intervenciók végzését is lehetővé tesz, pl. ischaemiás szívelégtelenség esetén invazív beavatkozásokat.

A szakambulancia gondozási programja 1970-től a cardiomyopathiás betegek és a szekunder szívizomkárosodások okozta manifeszt szívelégtelenségre terjedt ki, ezeket a betegeket rendszeres gondozásban és állapotuknak megfelelő kezelésben részesítettük.

1985-től kezdve az igazolt balkamra-diszfunkciós betegeket is gondozásba vettük, és a nemzetközi vizsgálatok alapján preventív hatásúnak bizonyult ACE-gátló-kezelést (14, 15) hazánkban elsőként minden beteg esetében megkezdjük.

### A gondozás folyamata

1. A beteg első észlelésekor a diagnózis igazolása, állapotfelmérés (anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, EKG, röntgen, echokardiográfia, nukleáris diagnosztika és teljes rutin laboratóriumvizsgálat végzése).

a) Az állapotfelmérés eredményei alapján gyógyszeres kezelés beállítása [standard kezelés: ACE-gátló (1985-től), digitális, diuretikum, spironolacton, 1990-től béta-receptor-blokkolók beépítése].

b) Írásos vélemény, javaslat a területi ellátás részére.

2. Rendszeres állapotellenőrzés a betegség stádiumától függetlenül 1–2–3–6 havonta (előjegyzés alapján), progresszió, szövődmények esetén soron kívül.

Kontrollvizit: panaszok felvétele, fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, EKG, röntgenvizsgálat, szükség szerint echokardiográfia, nukleáris vizsgálatok. Laboratóriumi vizs-

gálatok: se K, se Na, vesefunkció, szükség szerint teljes rutin vizsgálat.

3. Hospitalizáció: állapotromlás, szövődmények (embolia, pitvarfibrilláció) esetén történik.

### A betegoktatás szempontjai

Feladatok:

- Aktuális állapotának megismertetése a beteggel.
- Rehabilitációs tanácsadás a további életvitel tekintetében.
- „Önkontroll” kialakítása a betegnél: a gyógyszeres kezelés rendszeressége, a gyógyszeradagok alkalmazása, a laboratóriumi vizsgálatok értékelése szempontjából.

Kontrollviziteken az aktuális állapot ismertetése mellett rendszeres rehabilitációs tanácsadás is folyik. Rendkívül fontos a gondozott betegek pszichés vezetése. A gondozás a stabil kardiális állapot és pszichés egyensúly elérését egyaránt céljának tekinti, továbbá hangsúlyozza a „normális” életvitel megtartásának igényét, a rizikófaktorok kiküszöbölésének szükségességét, a progresszió lehetséges megelőzésének szempontjait.

### A gondozott betegek adatrögzítésének formái

1. Gondozási dosszié, mely az EKG-görbék, vizsgálati leletek adatainak, véleményes lapok másolatainak tárolására szolgál.

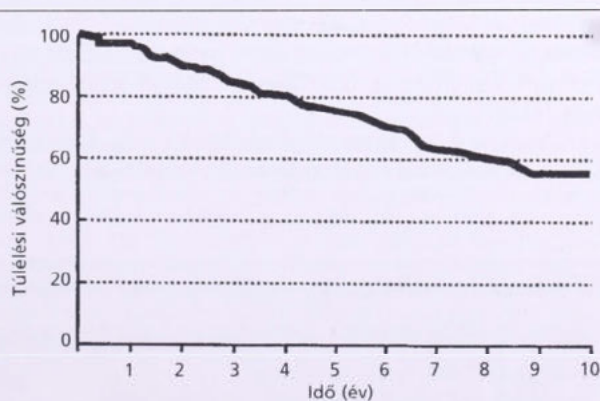
2. Speciális adatbázis-kezelő program (Szívizomdata), melynek komplex adatbeviteli lehetőségei: betegazonosítási adatok, a diagnosztikai lépések (anamnézis és vizsgálatok adatai) és az aktuális terápia rögzítésére alkalmasak.

A kórlefolys értékelésére pontrendszerrel dolgoztunk ki (22).

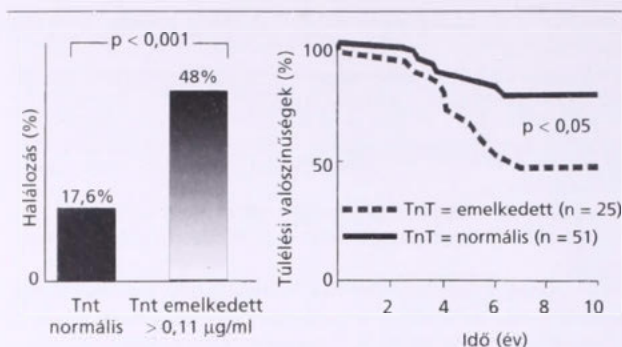
A szakrendelésen a betegek rendszeres követési programján kívül *adatfeldolgozás és tudományos vizsgálat* is történik. Ennek céljai: a kórlefolys értékelése, az etiológia vizsgálata (vírusinfekció, hypertonia, immunológiai vizsgálatok), halálozás, túlélési valószínűségek vizsgálata voltak.

Eredményeink közül, amelyeket több publikációban ismertettünk (18, 22, 23, 24), a következőket emeljük ki.

A mortalitásra vonatkozó és talán a legjelentősebb eredménynek tartható az a tény, hogy a szakrendelésen rendszeresen gondozott betegek halálozási aránya kedvezőbb volt a legújabb nemzetközi szakirodalomban közölt adatoknál is (1, 22) (2. ábra).



2. ábra: 351 gondozott beteg túlélési valószínűsége 10 évre számítva  
Kaplan-Meier-féle túlélési görbe



3. ábra: A szérumban troponin-T szintje emelkedésének összefüggése a halálozással és hatása a túlélési valószínűségre

Nemrég került előtérbe krónikus szívelégtelenségben is a troponin-T- és a troponin-I-szint vizsgálata. Gondozott, szívelégtelenségben szenvedő betegekben már korábban igazoltuk a troponin-T-szint prognosztikus jelentőségét, illetve szignifikáns összefüggését a klinikai állapottal (3. ábra). Saját pontrendszerünk alapján progressziót mutató betegek esetében szignifikánsan magasabb troponin-T-szintet igazoltunk (22).

Ezen a speciális szakambulancián kezdtük hazánkban elsőként rendszeresen alkalmazni az ACE-gátló- (captopril) kezelést nemcsak tünetes stádiumban lévő szívelégtelenség, hanem igazolt systolés dyszfunkció aszimptomás eseteiben is.

A captoprilkezelést betegeinken szimptomás szívelégtelenségben 1985-től spironolactonkezeléssel együtt alkalmaztuk, rendszeres laboratóriumi kontroll mellett, mely elsősorban a szérumbanionértékek és a vesefunkció kiemelten gyakori vizsgálatát jelentette. Tízéves adatfeldolgozásunk alapján (1985–1995) kimutattuk, hogy a két szer együttes adása nem jár gyakoribb szérumbanion-, karbamid- és kreatininemelkedéssel (3. táblázat) (20).

A gondozott betegek számos nemzetközi vizsgálatban vettek részt (21, 45). Ezek közül kiemeljük a COPERNICUS vizsgálatban részt vett NYHA IV. stádiumban lévő stabil állapotú gondozott betegeink jelentős számát (20 beteg).

Ezen szakambulancián folyó rendszeres utánkövetés a szövődmények korai és hatékony kezelését, az évek során bevezetett új invazív módszerek alkalmazását is lehetővé tette, így pacemaker- és ICD-beültetés, valamint a folyamatos progressziót mutató betegek esetében a szívtranszplantáció indikációjának felállítását.

Gondozási tevékenységünk során minden esetben a nemzetközi szakirodalom eredményeit, illetve

a legújabb nemzetközi vezérfonalak által közölt szempontokat érvényesítettük. Aktuális irányelvek-ként ezen betegek ellátásában – bármilyen szinten történjék is –, a beteg állapotfelmérése alapján a fent idézett ESC és ACC/AHA ajánlás terápiai irányelveit javasoljuk irányadónak tekinteni.

Módszertani szempontból a fenti szakambulancia működése egy hazai modellt jelent, természetesen az adott lehetőségeknek megfelelően egyéb gondozási formák is kialakíthatók.

Igen fontos azonban, hogy az ellátás azonos szempontok szerint történjék, amely ma megköveteli a prevenció elveinek széles körű alkalmazását. Ez magában foglalja mind a szívelégtelenséget megelőző reverzibilis állapotok eliminálását, mind a „high risk” betegek kiszűrését és azonos színvonalú kezelést mind a területi, mind a belgyógyászati és a kardiológiai ellátásban. Ezen elvek megvalósítását természetesen az adott egészségügyi feltételrendszer is jelentősen befolyásolhatja.

Az ESC vezérfonal szerint az adott ország egészségügyének gazdasági szervezettségi és oktatási színvonala meghatározó a szívelégtelenségben szenvedő betegek ellátási formáiban.

## Összegzés

A szívelégtelenségben szenvedő betegek optimális ellátásának alapvető feltétele, hogy az aktuális módszertani levelek diagnosztikus, terápiai és gondozásra vonatkozó ajánlásait vezessük át a gyakorlati betegellátó tevékenységbe. Az ellátás minőségi szempontjainak érvényesítése mellett a betegek gondozása különböző szervezeti formákban valósulhat meg. Ideális esetekben végezhető speciális szakambulancián, de egyéb ellátási szinteken is, legyen az kórházi ambulancia vagy területi alapellátás.

Az alapvető követelmény ma már az, hogy a „high risk” betegek rendszeres gondozását, valamint a nem specifikus és a gyógyszeres kezelését is mielőbb megkezdjük.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása – bármilyen szinten történjék is – szükségessé teszi az orvostovábbképzést, valamint a speciálisan képzett nővérek részvételét az egyes ellátási szinteken. Feltétlenül szükséges a gondozás keretében végzett betegoktatás, a beteg családjának és környezetének a felvilágosítása és bevonása a gondozási tevékenységbe.

3. táblázat: A mellékhatások vizsgálata captopril és captopril + spironolacton kezelés esetén

Kezelés	Betegszám	SeK	Sekreat	CN
Digitális, diuretikum + Tensiomin	218	> norm. 5,71%	> norm. 12,65%	> norm. 12,12%
Digitális, diuretikum + captopril + spironolacton	245	> norm. 4,08%	> norm. 8,62%	> norm. 8,33%
Összes laboratóriumi vizsgálat 2995				

SeK = szérumbanion; Sekreat = szérumbanion; SN = karbamidnitrogén



**IRODALOM:** ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 2101-2113. – 2. *Ambrosioni, E., Borghi, C., Magnani, B.*: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 80-85. – 3. *Aronow, W. S., Kronzon, I.*: Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 71, 602-604. – 4. *Benedict, C.R., Johnstone, D.E., Weiner, D.H. és mtsai*: Relation of neurohormonal activation to clinical variable and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 23, 1410-1420. – 5. *Benedict, C.R., Weiner, D.H., Johnstone, D. E. és mtsai*: Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) registry. The SOLVD Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 22, 146A-153A. – 6. *Blue, L., Lang, E., McMurray, J. J. és mtsai*: Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *Br. Med. J.*, 2001, 323, 715-718. – 7. *Brilla, C. G., Rupp, H., Funck, R. és mtsai*: The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 107-109. – 8. *Cleland, J. G., Dargie, H. J., Hodsmán, G. P. és mtsai*: Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br. Heart J.*, 1984, 52, 530-535. – 9. *Cleland, J. G. F., Swedberg, K., Cohen-Solal, A. és mtsai*: A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. J. Heart Failure*, 2000, 2, 123-132. – 10. *Cleland, J. G. F.*: How to assess new treatment for the management of heart failure: composite scoring systems to assess the patients clinical journey. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4, 243-247. – 11. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 83 (2), 1A-38A. – 12. *Cowie, M. R., Wood, D. A., Coats, A. J. S. és mtsai*: Incidence and aetiology of heart failure: a population based study. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 421-428. – 13. *Cserhalmi L.*: Szívizombetegségek. Medicina, Budapest 1988. – 14. *Cserhalmi L.*: A szívizombetegségekkel kapcsolatos aktuális teendők (diagnosztika, terápia, gondozás, rehabilitáció). Az Országos Kardiológiai Intézet 16. sz. módszertani levele, 1988. – 15. *Cserhalmi L.*: A szívizombetegségekkel kapcsolatos aktuális teendők (diagnosztika, terápia, gondozás, rehabilitáció). Gyógyszereink, 1990, 40, 23. – 16. *Cserhalmi L.*: A szívelégtelenség korszerű szemlélete. *Med. Univ. Aktuális oldalak*, 1993, 26, 7. – 17. *Cserhalmi L.*: Szívelégtelenség. Springer Hungaria Kiadó 1997. – 18. *Cserhalmi L.*: Az ACE-gátló szerek alkalmazásának jelentősége és a direkt vazodilatátor kezelés helye krónikus szívelégtelenségben. *Magy. Belorv. Arch.*, 1997, 50, 547-553. – 19. *Cserhalmi L.*: A carvedilol alkalmazása szívelégtelenségben. *Cardioscan*, 1998, 1, 49-51. – 20. *Cserhalmi L.*: A captopril-spironolacton kombinált kezelés hatása szívelégtelenségben a vesefunkcióra és a szérum elektrolit értékekre. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 63-66. – 21. *CIBIS-II Investigators and Committees*: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353, 9-13. – 22. *Cserhalmi L., Temesvári A., Pártos O. és mtsai*: Túlélési vizsgálatok szívelégtelenségben. *Magy. Belorv. Arch.*, 1999, 4, 329-336. – 23. *Cserhalmi L., Huszár G., Zorándi Á. és mtsai*: Az anamnesztikus hypertonia szerepe a szívelégtelenség kórfolyásában. *Magy. Belorv. Arch.*, 2000, Suppl. 3. – 24. *Cserhalmi L.*: Az aldosteron receptor antagonistá spironolacton kezelés alkalmazása szívelégtelenségben. *Cardioscan*, 2000, Suppl. 1C. – 25. *Dzau, V. J., Colucci, W. S., Hollenberg, N. K.*: Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*, 1981, 63, 645-651. – 26. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 293-302. – 27. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993, 342, 821-828. – 28. *CONSENSUS Trial Study Group*: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1429-1435. – 29. *Ekman, I., Andersson, B., Ehnfors, M. és mtsai*: Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart fa-

ilure. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 1254-1260. – 30. *Fonarow, G. C., Stevenson, L. W., Walden, J. A. és mtsai*: Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *JACC*, 1997, 30, 725-32. – 31. *Fox, K. F., Cowie, M. R., Wood, D. A. és mtsai*: A rapid access heart failure clinic provides a prompt diagnosis and appropriate management of new heart failure presenting in the community. *Eur. J. Heart Failure*, 2000, 2, 423-429. – 32. *Francis, G. S., McDonald, K. M., Cohn, J. N.*: Neurohormonal activation in preclinical heart failure: remodelling and the potential for intervention. *Circulation*, 1993, 87, IV90-IV96. – 33. *Grigioni, F., Garinzi, V., Favero, L. és mtsai*: Hospitalization for congestive heart failure: is it still a cardiology business? *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4, 99-104. – 34. *Hagenhoff, B.D., Fentz, C., Conn, V.S. és mtsai*: Patients education needs as reported by congestive heart failure patients and their nurses. *J. Adv. Nurs.*, 1994, 19, 685-690. – 35. *Horan, M., Barrett, F., Mulqueen, M. és mtsai*: The basics of heart failure management: are they being ignored? *Eur. J. Heart Failure*, 2001, 2, 101-105. – 36. *Jaarsma, T., Halfens, R., Abu-Saad, H. H. és mtsai*: Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 673-682. – 37. *Jacobsson, A., Pihl-Lindgren, E., Fridlund, B.*: Malnutrition in patients suffering from chronic heart failure; the nurse's care. *Eur. J. Heart Failure*, 2001, 3, 449-456. – 38. *Linne, A. B., Liedholm, H., Jendteg, S. és mtsai*: Health care costs of heart failure: results from a randomised study of patient education. *Eur. J. Heart Failure*, 2000, 2, 291-297. – 39. *Martensson, J., Karlsson, J. E., Fridend, B.*: Male patients with congestive heart failure and their conception of the life situation. *J. Adv. Nurs.*, 1997, 25, 579-586. – 40. Nurse-led clinics for heart failure in Sweden – doing the right thing? Editorial. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4, 393-394. – 41. *Owen, A.*: Experience of commencing carvedilol in elderly patients with heart failure in a routine outpatient clinic. *Eur. J. Heart Failure*, 2000, 2, 287-289. – 42. *Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moyé, L. A. és mtsai*: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 669-677. – 43. *Philbin, E. F., Rocco T. A. Jr., Lindenmuth, N. W. és mtsai*: Clinical outcomes in heart failure: report from a community hospital-based registry. *Am. J. Med.*, 1999, 107, 549-555. – 44. *Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J. és mtsai*: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 709-717. – 45. *Poole-Wilson, P. A., Cleland, J. G. F., Di Lenarda, A. és mtsai*: Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4, 321-329. – 46. *Remme, W. J., Swedberg, K.*: Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4, 11-22. – 47. *Rich, M. W., Beckham, V., Wittenberg, C. és mtsai*: A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, 1995, 333: 1190-1195. – 48. *Rodrigues, I., Cardoso, J. S., Lima, C. A.*: Nurse specialist participation in a portuguese heart failure clinic: cost evaluation. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 4 (Suppl. 1), 67. – 49. *Rywik, S. L., Wagrowska, H., Broda, G.*: Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I. General characteristics. *Eur. J. Heart Failure*, 2000, 2, 413-421. – 50. *Stafford, R. S., Saqlam, D., Blumenthal, D.*: Rational patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157, 2460-2464. – 51. *Stewart, S., Pearson, S., Horowitz, J. D.*: Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch. Int. Med.*, 1998, 158, 1067-1072. – 52. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560. – 53. *The Digitalis Investigation Group*: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 525-533. – 54. *Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E. és mtsai*: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 685-691.

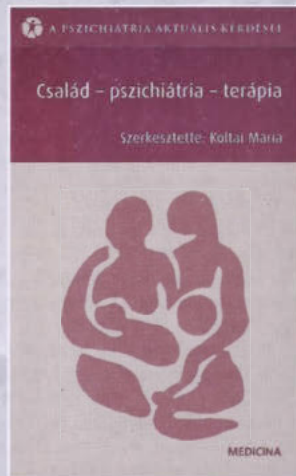
(Cserhalmi Livia dr., Budapest, Pf. 88. 1450)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

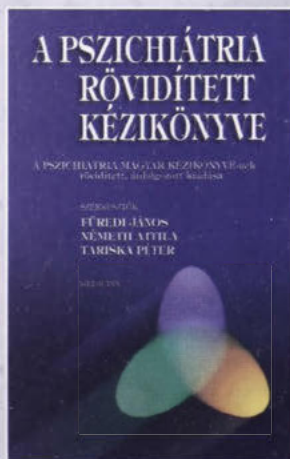
## Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

A kötet tanulmányai a pszichiátriai betegséget a család rendszere szempontjából közelítik meg. A huszadik század ötvenes éveitől tért hódító rendszer-szemlélet és családterápia a pszichiátriai betegségek gyógyításában. A család történeti – kulturális antropológiai megközelítése a kiindulópont annak megértésében, ahogy a családban a pszichiátriai betegségeket, a pszichotikus családtagokhoz való viszonyt, a betegekkel kapcsolatos előítéleteket, így módon a körlefolys alakulását, a reintegráció lehetőségeit is meghatározza a család és az azt körülvevő társadalmi-kulturális környezet. Az „agy évtizedeiben” született biológiai, pszichiátriai, genetikai kutatások eredményei mellett egyre nyilvánvalóbb, hogy a környezeti-kapcsolati aspektusok, a család védő, támogató, érzelmi atmoszférája is jelentős a pszichiátriai zavarok megjelenésében és kimenetelében. A családterápia különböző irányzatai továbbra is fontos lehetőségeket látnak a család strukturális, kapcsolati és emocionális rendszerének terápiás megközelítésében. A pszichózis, különösen a skizofrénia családszintű megközelítését, a „családi tudattalan”, a kölcsönös projekciók, a reálistól való elszakadás megértését és kezelését az analitikus-tárgykapcsolati családterápia teszi lehetővé. A triangulált gyermekek a családterápia „örökzöld” témái. A szülőpár kapcsolati zavarának tünezhordozói a viselkedésvart és különböző pszichiátriai tüneteket mutató gyerekek. Korunk pszichiátriájának gender-érzékenysége jegyében nagy hangsúlyt kapnak a nők pszichés betegségei. A hormonális ciklusokkal, a gyermekszüléssel, ill. a női szerepekkel összefüggésben számos speciális pszichiátriai zavar és terápiás szempont kerül a figyelem fókuszába. Számos, a biológiai és pszichológiai szinten túlmutatató szempontot vet fel a fragmentált „postmodern családi formációk” továbbra is a személyiség és az identitás alakulásának legfontosabb bázisai. A transzgenerációs megközelítés e felismerést és a családi történetek terápiás hatását alkalmazza. A téma kulturális horizontját irodalmi példák és filmművészeti alkotások elemzése tágtja.



Formátum: 133 × 215 mm Terjedelem: 276 oldal Bolti ár: 1820 Ft



## A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai alapjait, a kóros lelki működések diagnosztikájának és terápiájának módszereit, lelki megelőzésének és gondozásának a lehetőségeit, a pszichiátriai munka jogi és etikai vonatkozásait és a gyógyító tevékenységnek az orvoslás egyéb területeihez fűződő kapcsolatrendszerét.

Formátum: 128 × 200 mm Terjedelem: 792 oldal Bolti ár: 5400 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 lumbalis discopathia összetett tünetegyüttese prospektív felmérés alapján

Selyem Réka dr.\*

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Fizioerápiás Tanszéki Csoport, Budai Irgalmasrendi Kórház I. Reumatológiai Osztály (osztályvezető: Géher Pál dr.)

**Bevezetés:** A lumbalis discopathia elsődleges tünete a derékfájás. Napjainkban világszerte derékfájás miatt történik a legtöbb orvosi vizsgálat. A tünet a lakosság közel 80%-át érinti. A reumatológiai rendeléseken első, a háziorvosnál az ötödik leggyakrabban előforduló betegség. **Célkitűzés:** A vizsgálat célja a lumbalis discopathia akut és krónikus klinikai megjelenési formáinak összehasonlítása, a rizikófaktorok meghatározása, valamint a diagnózishoz fontos szempontok bemutatása. **Módszer:** Kérdőíves felmérést alkalmaztunk 50 betegen. A kérdőív a betegek foglalkozását, a panaszok kialakulását, az alkalmazott kezeléseket, a diagnosztikát, a különböző rizikófaktorokat vizsgálta. **Eredmények:** A betegek közül 19 akut tünetekkel rendelkezett, közülük 12 betegnél műtét történt discus hernia miatt. A műtött 12 betegből 8-nál végeztek komputertomográfias és/vagy mágneses rezonancia vizsgálatot. Az akut tünetekkel rendelkező betegek 47%-ánál csak röntgenvizsgálat történt. A betegek 32%-ánál a panaszok krónikussá váltak. A műtöttek 84%-a ma is rendszeres konzervatív kezelésre szorul. **Következtetések:** A diagnosztizálásban elsősorban a tünetek a mérvadók. Kétirányú röntgenfelvétel minden esetben szükséges, komputertomográfias vagy mágneses rezonancia vizsgálat a klinikailag nem javuló esetekben, műtétek előtt indokolt, a néhány nap alatt megszűnő panaszok esetében felesleges. A krónikussá válásban a gerinc anatómiai variációi, fejlődési rendellenességei, a testmozgás hiánya, a sok ülés, állással, hajolással, emeléssel járó munkák elsődleges szerepet játszanak.

**Kulcsszavak:** derékfájás, discopathia lumbalis, discushernia, radiológiai diagnosztika, rizikófaktorok

**The complex symptoms of discopathy in a prospective survey.** *Introduction:* The primary symptom of discopathy lumbalis is low back pain. Nowadays, low back pain is the most often cause of medical examinations worldwide. It affects almost 80 per cent of the population. It is the most frequent disease in rheumatological consulting rooms, and the fifth most frequent in family practice. *Aims:* The target of my examination was to compare the acute and chronic clinical features of lumbalis discopathy, to define its risk factors and to present the major guidelines used in diagnosing the disease. *Methods:* The author surveyed fifty patients using a questionnaire. The questionnaire comprised each patient's occupation, the formation of the disease, the therapy adopted, the diagnosis, and the risk factors. *Results:* Nineteen patients had acute symptoms and twelve of them had to be operated on with discus hernia. Eight out of the twelve operated patients underwent a computed tomography and/or magnetic resonance examination. 47 per cent of the patients with acute symptoms only had the x-ray exams. In 32 per cent of the patients, the complaints evolved into a chronic disease. 84 per cent of the operated patients still need a regular conservative treatment. *Conclusions:* In the process of diagnosing, symptoms are authoritative. Two-directional x-ray exams are always needed, a computer tomography or magnetic resonance examination is may be also considered reasoned in clinically stagnating cases before operations. Such examinations are superfluous in cases when complaints ease after a few days. Risk factors such as the anatomical variations and abnormal growth of the spine, lack of exercise, jobs involving sitting or standing positions as well as bending and lifting play an important role in the process which may turn the disease into a chronic one.

**Key words:** low back pain, discopathy lumbalis, discus hernia, radiologic diagnosis, risk factors

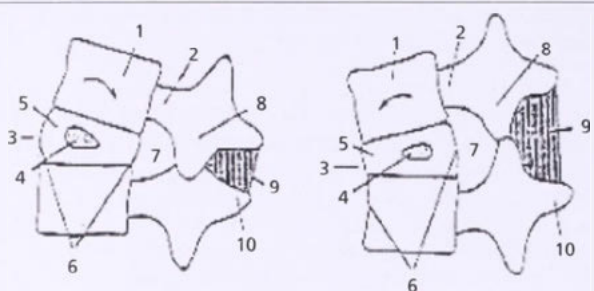
A discopathia a populáció nagy hányadát érintő betegség. A mozgásszervi osztályokon átlagban a betegek 31%-át kezelik discopathia miatt. A betegség nagymértékben csökkenti az életminőséget, ami hatalmas terhet jelent az egyénnek, családjának és a társadalomnak. A discopathia a porckorong degenerációja, le-

lapulása. Kialakulásában a gerincet érő axiális tengelyirányú nyíróerőknek van szerepe, melynek következtében a porckorong veszít folyadék tartalmából. Az így degenerálódott porckorong a kisízületet instabillá teszi, és a statikai helyzet megváltozását eredményezi. A fájdalmat a ligamentum posterius nyomása, az anulus fibrosus becsípődése, valamint az inak, szalagok vongálódása is okozhatja (1. ábra). Az „ízületi rés” röntgenanatómiai fogalom, csak virtuálisan jelenik

\* A szerző a dolgozat megírása időpontjában VI. éves orvostanhallgató volt

**1. táblázat: Az akut és krónikus discopathiára jellemző tünetek összefoglalása**

	Akut	Krónikus
Kezdet	Hirtelen kezdet	Folyamatosan, lassan, fokozatosan alakul ki
Kiváltó ok	„Rossz mozdulat”, hajolás, emelés	Akut betegség megelőzheti
Fájdalom lokalizációja	Deréktáji, mely kisugározhat az alsó végtagba, zsibbadással kísérvé	Deréktáji, mely gyakran az alsó végtagba sugárzik, zsibbadással kísérvé
Fájdalom jellege	Éles, nyilalló, maximális erősségű	Változó jellegű és erősségű
A fájdalom lefolyása	Éjjel és napközben is, többnyire állandó jelleggel fennáll, nyugalomban nem szűnik	Többnyire napközben, állandóan jelentkezik, terhelésre fokozódik, nyugalomban, fekvéskor enyhül
Hasprés hatása a fájdalomra	Fokozza	Fokozhatja



**1. ábra:** Intervertebrális ízület anatómiai felépítése  
 1. csigolyatest, 2. csigolyaívek, 3. intervertebrális, 4. nucleus pulposus, 5. anulus fibrosus, 6. ligamentum longitudinale anterior et posterior, 7. intervertebrális foramen, ideggyök, 8. intervertebrális kisízület, 9. interspinosus szalag, 10. processus spinosus

meg a porckorong sugáráteresztő tulajdonsága miatt. A porckorong károsodásának következményeit a röntgenfelvétel jól ábrázolja. Discopathiára utal, ha a felvételen az ízületi rés egyenetlen beszűkülését látjuk, a kezdeti stádiumban légsarlótünetet (vagy vákuumfenomént), valamint csigolyaretropozíció is előfordulhat leggyakrabban az LIV vagy LV csigolya érintettek.

Előrehaladottabb stádiumban osteophyta-képződés, kapocsképződés is megjelenhet, melyek kompressziós tüneteket okozhatnak. A gyöki kompresszió fél-ferde helyzetben foraminalis stenosisként ábrázolható.

A degeneratív elváltozás talaján gyakran alakul ki discus hernia. A CT és MR-felvételeken jól elkülöníthető a kiboltosuló discus stádiuma (prolapsus, protrusio). A kiboltosulás myelonhoz való viszonyát kizárólag MR-vizsgálattal lehet ábrázolni. Az MR értékeléséhez nélkülözhetetlenek a röntgenfelvételek, mivel a meszes struktúrák csak ezen láthatók. A foraminalis és extraforaminalis viszonyok és osteophyták következményeinek megítélésére CT-vizsgálat is szükséges kiegészítésként.

A discopathia tünetegyüttese alapján az akut és krónikus formák jól elkülöníthetőek (1. táblázat).

Az akut tünetekkel járó discopathiát jellemzi a hirtelen kezdet, melyet leggyakrabban „rossz mozdulat” (hajolás, emelés) vált ki. A fájdalom a deréktájon jelentkezik, mely kisugározhat az alsó végtagba és zsibbadás kíséri. A fájdalom jellege éles, nyilalló, maximális erősségű, éjjel és napközben is, többnyire állandó jelleggel fennáll, nyugalomban nem szűnik. A fájdalmat hasprés fokozza.

A krónikus lefolyás jellemzői: folyamatosan, lassan, fokozatosan alakul ki. Akut betegség előzheti meg.

A fájdalom lokalizációja a deréktáj, mely gyakran az alsó végtagba sugárzik, zsibbadással kísérvé. A fájdalom jellege változó, többnyire napközben, állandóan jelentkezik, terhelésre fokozódik, nyugalomban, fekvéskor enyhül. Hasprés fokozhatja a fájdalmat.

## Betegek és módszerek

Kérdőíves felmérést alkalmaztunk 50 olyan fekvőbeteg-nél, akiket a Budai Irgalmasrendi Kórház I. Reumatológiai Osztályán kezelték elsősorban discopathia miatt.

A kérdőív a betegek foglalkozását, a panaszok kialakulását, az alkalmazott kezeléseket, a diagnosztikát, valamint a különböző rizikófaktorokat vizsgálta.

A betegek nem szerinti megoszlása: 13 férfi, 37 nő. Átlagos életkoruk 65 (18–83) év volt (2. táblázat).

**2. táblázat:** A vizsgált betegek kor és nem szerinti megoszlása

	Nő	Férfi
18–30 éves	1	1
31–50 éves	8	1
51–70 éves	16	7
70-nél idősebb	12	4
Összesen	37	13

Foglalkozásukat tekintve: aktív dolgozó: 13 (26%), gerincbetegség miatt leszázalékolt: 14 (27%), nyugdíjas: 23 (46%) beteg volt.

Fizikai munkát végez, vagy végzett rendszeresen a betegek 75%-a, beleértve a nyugdíjasokat és a leszázalékoltakat is.

## Eredmények

A kérdőív 34 kérdésének értékelésénél az akut és krónikus discopathia lumbalis összehasonlítása köré csoportosuló kérdéseket emeltük ki elsősorban. A panaszok kialakulása alapján a betegeket a következőképpen csoportosíthatjuk.

Régóta fennálló folyamatról 44 (88%), mostanában kialakuló panaszokról 6 (12%) beteg számolt be. A betegség 19 (38%) esetben „hirtelen”, 31 betegnél „lassan, fokozatosan” alakult ki.

### 3. táblázat: A diagnosztikus eljárásokkal kapcsolatos megfigyelések

Képző eljárás	Akut (3)	Akutból krónikus (16)	Műtött beteg (12)*	Krónikus (31)	Összes (50)
Rtg	3	15	11	26	44
CT	2	8	9	12	22
MR	1	8	8	6	15

\* A műtött betegek körlefordulása „akutból krónikus“-ként értendő

A leggyakoribb okok, melyek a hirtelen kezdetű felelősek: hajolás (20%), emelés (18%), „rossz mozdulat” (26%), baleset (0,04%).

A fájdalom lokalizációja zömében (94%) deréktáji, mely az alsó végtagba kisugárzott. A betegek kis hányadánál (27%) a gerinc felsőbb szakaszaiba is kisugárzott a fájdalom. Zsibbadás kísérte a fájdalmat 34 (68%) esetben.

A fájdalom jellegére vonatkozóan a betegek 78%-a éles, nyilálló érzetről számolt be. A többiek (22%) változatosabb jellemzést adtak panaszaiukról: tompa, szaggató, lüktető érzetet jelöltek meg.

A továbbiakban megkértük őket, pontozzák 1-től 10-ig a fájdalom erősségét. Maximális, 10 pontos osztályozás 30 esetben (60%) történt, míg a többiek (40%) válasza 4–9 pontos volt.

Arra a kérdésre, hogy mozgáskor vagy állandóan jelentkezett-e a fájdalom, állandó jellegűről a betegek 64%-a számolt be, mozgásra fokozódó fájdalomról 58%.

A betegek közel felénél (46%) *discus protrusio* vagy *hernia* is kialakult.

Discus herniában a gyöki érintettségre vonatkozó kérdések az alábbiak voltak:

– Fokozza-e hasprés, köhögés, tüszentés a fájdalmat? (44%-nál fokozta.)

– Volt-e vizelési zavara? (Szintén 44%-nak volt.) Az 50 betegből 19-nek (38%) voltak akut tünetei. Ebből 3 esetben (16%) az akut betegséget gyógyulás követte, míg 16 esetben (84%) akutból krónikus lefordulásúvá vált a betegség.

A kérdőíves felmérés a továbbiakban a képző eljárások használatának gyakoriságra irányult az adott körlefordulású beteg esetében. A 12 műtött betegét külön csoportosítottuk (3. táblázat). Közülük 10-en ma is rendszeres konzervatív kezelésre szorulnak. Két műtött beteg esetében azért nem történt sem CT-, sem MR-vizsgálat, mert több, mint 20 éve műtötték őket.

A képző eljárások több esetben is kimutattak egyéb elváltozásokat a discopathia mellett: *discus hernia* (32%), *spondylosis* (32%), *polydiscopathia* (18%), *canalis spinalis stenosis* (18%), *scoliosis* (20%), *spondyloarthrosis* (28%), *spondylolisthesis* (8%).

A fentiekben már megemlítettük, hogy a betegek egyharmadánál vált krónikussá a betegség. Ebben a folyamatban a *rizikófaktoroknak* van jelentős szerepük, melyek a kérdőív eredményei alapján a következők (4. táblázat).

**A kor és a nem:** 50 év felett a nőknél kétszer gyakoribb a discopathia. A fiatalabb korosztályt 20%-ban érinti.

**Foglalkozás:** Főként a fizikai munkások érintettek, ilyen volt a betegek 75%-a.

### 4. táblázat: Rizikófaktorok

- 50 év feletti életkor (78%)
- Foglalkozás: fizikai munka, sok ülés, állás (92%)
- Mozgáshiány (56%)
- Túlsúly (42%)\*
- Gyerekkori gerincbetegségek, anatómiai variációk (*scoliosis*, *sacralizált lumbalis* vagy *lumbalizált sacralis csigolya*, *Scheuermann-betegség*, *csípőficam*) (28%)
- Pszichoszociális faktorok (*stressz*, *munkanélküliség*, *mozgáskorlátozottság* stb.) (70%)
- Családi halmozódás (44%)

\* Irodalmi adat alapján

**Mozgáshiány:** A vizsgált betegek 56%-a nem végzett rendszeres testmozgást. A többiek közül (44%) rendszeresen tornázott: 22, úszott 5, futott 2, sétált 5, kerékpározott 2 beteg. Volt, aki több mozgásformát is megemlített (28%).

**Gyerekkori gerincbetegségek, anatómiai variációk:** *Scoliosis* (20%), *sacralizált lumbalis csigolya* (2%), *M. Scheuermann* (2%), *csípőficam* (4%).

**Pszichoszociális faktorok:** a betegek 60%-a számolt be lelkiállapotbeli változásokról és nem kielégítő szociális körülményekről. Megemlítettek munkanélküliséget, alacsony jövedelmet, családi konfliktust, szorongást, stresszt, érzelmi labilitást. A betegek 8%-ának volt kezelt pszichiátriai megbetegedése: ez pánik-szindróma és depresszió volt.

A szociológiai vonatkozású kérdések válaszaival a következőképpen alakultak: otthonában csak segítséggel tudja ellátni magát a betegek 32%-a. 50%-uk kapott valamilyen segítséget (fűző, járókeret, bot). 72%-ának mozgása korlátozott, ágyából nehezen tud felkelni, nem tud lehajolni.

**Családi anamnézis:** 22 esetben volt pozitív.

## Megbeszélés

Az életkor szerinti megoszlásból látható, hogy a discopathia 50 év felett válik gyakorivá és többségben nőket érint. Szintén megfigyelhető és fontos kiemelni, hogy már fiatal felnőttkorban is nagy számban előfordul e betegség, ezért a megelőzést már gyermekkorban kell elkezdni.

A foglalkozásnak elsősorban rizikófaktoroként van fontos szerepe, ezt alább részletezzük.

A fájdalom kialakulásából elkülöníthető az akut vagy krónikus klinikai forma. A hirtelen kezdet, az emelésre, hajlásra, illetve „rossz mozdulatra” létrejöv-

vő, végtagba kisugárzó derékfájdalmak akut discopathiára vagy discus herniára utalnak. Ezt támasztja alá a fájdalom jellege is, mely akut esetben éles, nyílálló, tűrhetetlen erősségű. Krónikus esetben lassan kialakuló, elhúzódó folyamattal találkozunk, melyet változatosabb panaszegyüttes kísérhet: tompa, szaggató, lüktető fájdalom. A betegeknél többnyire állandó jellegű, éjjel-nappal jelentkező fájdalmak léptek fel, melyet a mozgás, terhelés jelentősen fokozott.

A discus hernia tünetei hasonlatosak a discopathia tüneteivel.

A lumbalis discopathiára jellemző körlefyomás hullámzó: tünetmentes időszakot exacerbatio követ, majd krónikus deréklájdalom alakul ki.

Az akut és krónikus klinikai formák tehát jól körismézhetőek a tünetek és az anamnézis alapján.

A *diagnosztikus eljárások* eredményeit összefoglaló táblázatban látható, hogy nem minden esetben készült röntgenfelvétel. Az akutból krónikussá váló, valamint műtött betegeknél a CT- és MR-vizsgálatok aránya megemelkedik.

A felvételek egyéb elváltozásokat is kimutattak, melyek differenciáldiagnosztikai szempontból fontosak, a tünetek kialakulását és annak összetettségét szintén okozhatják. Ezen elváltozások többsége (pl. discus hernia, canalis spinalis stenosis) már a discopathia következményei, ezért a krónikus folyamat fenntartásában jelentős szerepet játszanak.

Sok esetben nem különíthető el pontosan mi okozza a fájdalmat, vagy nem a megfelelő elváltozással magyarázzuk a tünetek kialakulását. Panaszmentes egyéneknek is kimutathatunk radiológiai elváltozásokat. Vizsgálatunk során discopathia minden beteg esetében kimutatható volt, de kórházi felvételüknek oka egyéb betegség is lehetett. Ilyen volt az osteoporosis (28%), arthrosis (17%), lumboscialgia (14%), fibromyalgia (8%), rheumatoid arthritis (8%), neuropathia (4%), köszvény (2%), tendineopathia (2%).

A *rizikófaktorok* közül a foglalkozás és a mozgáshiány a legfontosabbak. Különösen a fizikai munkások érintettek, azok a munkakörök, ahol gyakori emelésre van szükség előrehajolt, vagy rotált törzssel. A gyakori állás és a napi négy óránál több ülés is a discopathiának kedvez. A betegek több, mint fele nem végzett rendszeresen testmozgást, annak ellenére, hogy fizikai képességüknek megfelelő tornát mindenki tudott volna végezni. Emiatt gyakori következmény a túlsúly kialakulása, ami szintén rizikófaktorok számíthat. A kérdőívben rákérdeztünk még a dohányzás-, alkohol- és kávéfogyasztás gyakoriságára is, az erre kapott válaszok aránya megegyezett a random módon kiválasztott betegek válaszáinak arányával, így ez nem hozható összefüggésbe a discopathia kialakulásával. A pszichoszociális faktorok közül a stressz, az alacsonyabb társadalmi rétegbe tartozás, a munkanélküliség, munkahellyel való elégedetlenség, az alacsony jövedelem és a pszichiátriai kórképek jelentősen befolyásolják a betegséget mind kialakulásában mind kimenetelében. A gerinc anatómiai variációi és fejlődési rendellenességei (pl. scoliosis) szintén fontos rizikófaktorok (5). A pozitív családi anamnézis genetikai hátteret sejtet.

Az életminőségre vonatkozó kérdések eredményei is megmutatják a betegség társadalmi jelentőségét.

A mozgásában korlátozott beteg kiszolgáltatottá válik, ami egyrészt a környezetét terhelheti, másrészt a beteg pszichés állapotát kedvezőtlenül befolyásolja. Ez rizikófaktoroként hatva a kórkép további romlását eredményezheti (mint circulus vitiosus).

## Következtetések

A kérdőív a gyakorlati munkát elősegítő szempontokat mutatja be, különös hangsúlyt helyezve a diagnózis felállításához szükséges eljárásokra és szemléletmódra.

1. A diagnosztizálásban elsősorban a klinikai tünetek a mérvadóak. Az alapdiagnosztika, a röntgenfelvétel minden esetben szükséges, kulcsfontosságú. Az akut betegek esetében akkor tekinthetünk el a röntgenfelvételtől, ha spontán vagy az azonnali kezelés hatására panaszmentessé válik a beteg. Ez esetben későbbi időpontban ajánlatos röntgent készíteni, ha másért nem, súlyosabb kórfolyamat kizárása céljából.

A radiológiai kép és a klinikai kép összevetése fontos, mert nem biztos, hogy a discopathia okozza a panaszokat. A radiológiai elváltozás látszólag megmagyarázhatja a beteg panaszait, holott azt valójában más elváltozás is okozhatja (pl. daganat).

Az észlelt radiológiai elváltozás nem azonos a diagnózissal, hanem alátámasztja azt.

2. CT vagy MR a nem javuló esetekben, illetve műtétek előtt indokolt. A pár nap alatt megszűnő fájdalommal járó esetekben felesleges. A táblázatból kitűnik, hogy az adott betegcsoportban majdnem egyenlő arányban készült CT- és MR-vizsgálat. Ez azoknál a betegeknél, akiket nem műtöttek (76%), indokolatlanul történt, és ez többlet költséget eredményezett. Ugyanis a klinikai tünetek pontos értékelésével és a már elvégzett radiológiai vizsgálatok alapján a diagnózis felállítása és a kezelés megkezdése elvégezhető. Így megóvjuk a beteget a felesleges sugárterheléstől és a költségmegtakarítás szempontjai is érvényesülnek.

3. Megállapítható, hogy a betegség kialakulásában, valamint krónikussá válásában a rizikófaktoroknak elsődleges szerepük van, melyekre mind a betegnek, mind az orvosnak nagy hangsúlyt kell helyeznie a prevencióban és gyógyításban egyaránt. Ez a szemlélet a terápiát és költségeit is hatékonyan befolyásolja.

*Köszönetnyilvánítás:* Jelen vizsgálat feltételeinek megteremtéséhez és létrejöttéhez köszönetemet szeretném kifejezni Gömör Béla professzor úrnak és Lányi Éva főorvosnőnek.

**IRODALOM:** 1. Brant-Zawadzky, M. N., Dennis, S. C., Gade, G. F. és mtsai: Low back pain. Radiology, 2000, Nov, 217, 321-330. – 2. Gömör B.: Reumatológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001. – 3. Héjj G.: A derékfájás differenciáldiagnosztikája. 2. rész. Medicus Anonymus, 2001, 5, 19-23. – 4. Héjj G.: A derékfájás differenciáldiagnosztikája. 2. rész. Praxis, 2003, 2, 53-58. – 5. Kraft, D. E.: Low back pain in the adolescent athlete. Pediatr. Clin. North Am., 2002, 3, 643-653. – 6. Pinto, F. C., Poetscher, A. W., Quinhones, F. R. és mtsai: Lumbar disc herniation associated with scoliosis in a 15-year-old girl: case report. Arq. Neuropsiquiatr., 2002, 60, (A-2), 295-298. – 7. Vanharanta, H.: Organic background of the typical back pain. Duodecim, 1999, 115, 1679-1685.

(Selyem Réka dr., Budapest, Haller u. 70. 1096)

## Szülést követően manifesztálódó coeliakia

Bajor Judit dr.<sup>1</sup>, Lomb Zoltán dr.<sup>1</sup>, Anga Béla dr.<sup>2</sup> és Beró Tamás dr.<sup>1</sup>

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Pécs  
(osztályvezető főorvos: Beró Tamás dr.)<sup>1</sup>

Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Hegedűs Géza dr.)<sup>2</sup>

A coeliakia genetikai predispozíció talaján glutén hatására kialakuló T-sejt-mediált autoimmun enteropathia. Bármely életkorban jelentkezhet, egyre gyakrabban kerül felismerésre felnőttkorban is. Igen ritkán – feltehetően a hormonális és immunológiai változások következtében – terhesség alatt vagy szülést követően manifesztálódik. A szerzők által bemutatott esetben a fiatal nőbeteg mindkét szülése után néhány héttel profúz hasmenés jelentkezett, súlyos malabszorpció klinikai képe alakult ki. Első alkalommal, bár részletes gasztroenterológiai és endokrin kivizsgálás történt, a gluténszenzitív enteropathia nem került felismerésre. A beteg ezután normál étrend mellett is évekig panaszmentes volt. A második gyermek megszületése után ismét fellángoltak a tünetek, ekkor került a szerzők osztályára felvételre. A coeliakia klinikai gyanúját az elvégzett vékonybél-biopszia szövettani lelete egyértelműen igazolta, a specifikus szerológiai markerek (gliadin, endomysium, transzglutamináz elleni antitest) is pozitívak voltak. Gluténmentes diétával és szupportív terápiával gyors javulást értek el. Esetüket szülést követően aktiválódó latens coeliakiának tartják, és az átmeneti tünetek ellenére élethosszig tartó gluténmentes diétát javasolnak a szövődmények elkerülése érdekében.

**Kulcsszavak:** coeliakia, latens coeliakia, prolaktin, malabszorpció, autoimmun betegség, terhesség

**Manifestation of adult coeliac disease during puerperium.** The coeliac disease is a T cell mediated autoimmune enteropathy, presents in genetically susceptible person exposed to gluten. It can manifest in any age group but it is becoming more commonly diagnosed in adulthood. Very rarely it manifests during pregnancy or after childbirth, possibly due to hormonal and immunological changes. In authors' case a young female developed severe diarrhoea resulting in malabsorption following both of her pregnancies. On the first presentation the gluten sensitive enteropathy was not diagnosed despite detailed gastroenterological and endocrine workup. Following her first pregnancy she remained free of symptoms for years on a normal diet. After the birth of her second child her symptoms flared up and she was admitted to authors' department. The diagnosis of coeliac disease was confirmed by the histological finding from a small bowel biopsy. The coeliac specific serologic markers were also positive (antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase). Significant improvement was achieved with supportive therapy and gluten-free diet. Despite the fact that authors' patient's symptoms were transient, the diagnosis of latent coeliac disease seems to be evident. Lifelong gluten-free diet is mandatory to prevent the late complications.

**Key words:** coeliac disease, latent coeliac disease, prolactin, autoimmune disorders, pregnancy, puerperium

A coeliakia klasszikus tüneteit 1888-ban *Samuel Gee* írta le elsőként. A korábban ritka gyermekbetegségnek tartott, típusosan súlyos malabszorpcióval járó betegségről rendelkezésre álló ismereteink azóta jelentősen módosultak (22, 34, 59). Az elmúlt évtizedek kutatásai és populációsztű vizsgálatai rávilágítottak, hogy a betegség bármely életkorban jelentkezhet és jóval gyakoribb, mint azt korábban feltételeztük. Prevalenciája a vizsgált populációtól függően 1:120–300 (3, 9, 10, 12, 23, 24, 32, 47). A magyar felmérések szerint minden századik ember coeliakiában

szenvet (37)! A betegek többségénél a gluténszenzitív enteropathia a klasszikus tünetek hiánya miatt nem kerül felismerésre, hiszen nagy részüknek, akár 90%-uknak egyáltalán nincs gastrointestinalis tünete (51). Ezekre az esetekre az – egyre nagyobb számban ismertté váló – extraintestinalis tünetek, társuló betegségek kapcsán, ill. szűrővizsgálatok során derül fény (6, 12, 47, 58). A nagyszámú extraintestinalis manifesztáció alapján a coeliakiát ma már szisztémás betegségnek tartjuk, melynek alapja glutén által provokált T-sejt-mediált autoimmun folyamat (5, 34, 51). Az atípusos, ill. tünetmentes esetek felismerésével a betegség jéghegyhez hasonlítható, melynek csúcsát a manifeszt coeliakiások képezik (1, 23, 24). A jéghegy alapját alkotó potenciális coeliakiások nem „betegek”, csak szűrővizsgálattal kutathatók fel. Bár esetükben a vékonybél nyálkahártya-szerkezete ép,

**Rövidítések:** IFN = interferon; IL = interleukin; NK = természetes ölő (natural killer); BMI = testtömegindex (body mass index); MCV = átlagos vörösvérsejt-térfogat (mean corpuscular volume)

1. táblázat: Szülés alatt vagy azt követően manifesztálódó coeliakia irodalma

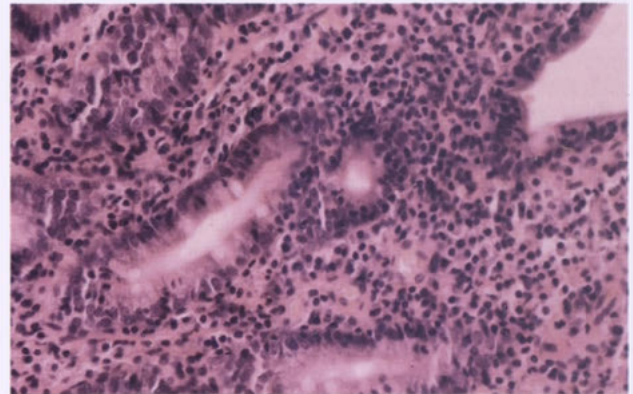
Szerző	Év	Esetszám	Manifesztáció ideje
Stewart	1988	2	8, ill. 10 héttel szülés után
Roget	1992	1	terhesség 22. hetében
Pauzner	1992	2	6, ill. 8 héttel szülés után
Erdozain	1993	1	szülés előtt 3 héttel
Smecuol	1996	11	7 esetben terhesség alatt, 4 esetben szülés után
Malnick	1998	3	szülés után közvetlenül
Juhász	2000	4	10 nappal, 5 héttel, 4, ill. 7 hónappal szülés után
Hassan	2001	1	szülés után 23 héttel
Corrado	2002	10	3 esetben a terhesség utolsó hónapjaiban, 7 esetben szülés után 1–21 nappal

és tüneteik sincsenek, a coeliakiára jellemző eltérések kimutathatók: HLA-DQ2, ill. DQ8 pozitívitas, specifikus autoantitestek (gliadin, endomysium, reticulín, transzglutamináz elleni antitest), fokozott intestinalis permeabilitás, a vékonybél-nyálkahártya emelkedett intraepithelialis  $\gamma/\delta$ -receptor pozitív lymphocytaszáma (17, 25, 30, 48). Amennyiben a fenti eltérésekkel bíró egyéneknél az élet folyamán bármikor manifesztálódik a betegség – ilyenkor természetesen boholyatrophia is kialakul – latens coeliakiáról beszélünk (1, 25). A latens coeliakiát provokálhatja a tápanyag gluténtartalmának emelkedése, fertőzés (giardiasis, adenovírusinfekció), stressz, trauma, műtét, ill. különböző tumorok megjelenése (8, 25, 37). A kis közölt esetszám ellenére is leggyakrabban, legjellemzőbb, hogy a betegség terhesség során, vagy szülést követően aktiválódik (1. táblázat) (14, 18, 19, 22, 33, 34, 50, 54, 57).

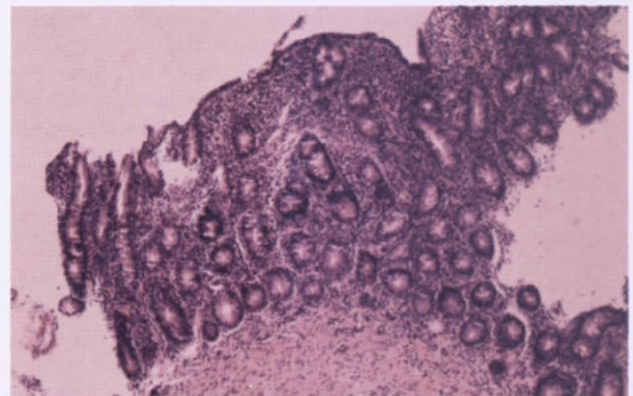
## Esetismertetés

A 34 éves nőt lesoványodva, súlyos malabszorpció tünetekkel vettük fel osztályunkra 2001 szeptemberében. Szövődménymentes szülést követően 4 héttel híg, profúz hasmenés, hányás, étvágytalanság, gyengeség lépett fel. A korábban is vékony testalkatú nő néhány hét alatt 9 kg-ot fogyni, tetaniás görcsei jelentkeztek, teje elapadt. Akut gastroenteritis iránydiagnózissal kérte kivizsgálását kezelőorvosa. Családjában ismert coeliakiás nincs. Anamnézisében 3 spontán vetélés és 13 évvel ezelőtti, gasztroenterológiai és endokrin kivizsgálás szerepelt. Akkor is szülést követően, a szoptatás időszakában alakultak ki a mostanéhoz hasonló tünetek: hasmenés, 12 kg-os fogyás, tetaniform rosszulletek. A részletes kivizsgálás érdemi eredményt nem hozott, az elbocsátási diagnózisok: „malabsorpció, anaemia secundaria, amenorrhoea, observatio ad hypoparathyreosim, cholecystitis chronica, irritabilis colon” voltak. A kivizsgálás eredménytelensége ellenére panasza néhány hónap után csökkentek, és az elmúlt években sem tértek vissza egészen mostanáig, második gyermeke megszületéséig.

A sovány (testsúly: 45 kg, BMI: 18 kg/m<sup>2</sup>), sápadt nőbetegnél a csökkent bőrturgoron, a kissé puffadt, meteoristicus hason, élénk bélhangokon kívül egyéb fizikális eltérést nem találtunk. Laboratóriumi eredményei jelezték a súlyos malabszorpciót: microcytaer vashiányos anaemiát, hypoglykaemiát, hypokalaemiát, hypocalcaemiát, hypoprothrombinaemiát (hgb: 8,9 g/l, MCV: 77 fl, se-Fe: 4,1 mmol/l, transferrin: 0,8 g/l, se-albumin: 20,6 g/l, se-K: 3,0



1. ábra: Duodenum-nyálkahártya boholyatrophiaival és a stroma kifejezett lobosodásával (H-E, 40 ×)



2. ábra: Boholyatrophias duodenum-nyálkahártya. Intraepithelialis lymphocyták (50 EL/100sejt) és idült lobosodás a nyálkahártya stromájában. (H-E, 40 ×)

mmol/l, se-Ca: 1,82 mmol/l, vércukor: 3,8 mmol/l, prothrombin: 38%, vércukorterhelés 75g glükózzal: éhgyomri vércukor: 3,8 mmol/l, 60': 4,2 mmol/l, 120': 4,3 mmol/l). A hasi ultrahang vizsgálat sűrű tartalommal telt cholecystát és az alhasban folyadék tartalmú bélkacsokat ábrázolt. A klinikai kép és a laboratóriumi eredmények coeliakia gyanúját vetették fel. Ennek megerősítésére endomysium, transzglutamináz és gliadin elleni antitest vizsgálatokat kértünk, melyek pozitív eredményt adtak (IgA AGA: 1:40, IgA EMA: 1:10, IgG antitranszglutamináz: pozitív) (20). Az időközben a duodenum mélyéből vett biopsziás minta szövettani vizsgálata is alátámasztotta a felvetett



coeliakia lehetőségét és a módosított Marsh szerinti beosztás alapján a 3c csoportba sorolta (1. és 2. ábra) (48).

Glutén- és laktózmentes diétát kezdünk, a laktóz kiiktatását néhány hétig-hónapig, a nyálkahártya regenerálódásáig, a szigorú gluténmentes étrendet élethosszig javasoljuk. A súlyos hiányállapotokat parenteralis vas, kálium, kalcium, albumin, K-vitamin, per os folsav és D-vitamin pótlással korrigáltuk. A klinikai javulás gyors volt, 2 hét múlva a beteg panaszmentessé vált, székletszáma normalizálódott, a féléves ellenőrzésre visszanyerte eredeti testsúlyát.

## Megbeszélés

Más autoimmun betegségekhez hasonlóan a coeliakia kialakulásában genetikai predispozíciónak, környezeti tényezőknek, ill. az immunrendszer inadekvát működésének tulajdonítanak szerepet (28, 34, 51, 56). A coeliakia HLA-asszociált betegség, a HLA-DQ2 heterodimer 95%-ban, a HLA-DQ8 kb. 5%-ban megtalálható (2, 3, 21, 52). A HLA-DQ2 kapcsolatosan öröklődik a DR3 vagy DR5/DR7 haplotípussal, a HLA-DQ8 pedig DR4-gyel. Újabban más, nem HLA gének szerepe is felmerült (40, 51). Az autoimmun folyamat beindításában vírusfertőzés, vagy a glutén toxikus hatására bekövetkező fokozott intestinalis permeabilitás az első lépés (51). A lamina propriaban zajló eseményekben a szöveti transzglutamináznak alapvető szerepe van (16, 22, 28, 38, 52, 56). Az enzim a gliadin deaminálásával és komplexbe vonásával neoepitópokat hoz létre. A negatív töltésűvé vált gliadin-transzglutamináz komplexet az autoreaktív B-sejtek HLA-DQ2 molekulákkal prezentálják a CD4+ (helper) lymphocytáknak. A helper lymphocyták citokintermelésük szempontjából két fő csoportra oszthatók: A Th2-lymphocyták a humorális immunválaszt stimulálják, beindítják az autoantitestképzést. A Th1-sejtek citokinjei az ún. proinflammatorikus válaszáért, a gyulladásos és citotoxikus folyamatokért felelősek. Ezen citokinek a fibroblastok aktiválásával, matrix metalloproteázok felszabadításával hozzák létre a coeliakiára jellemző nyálkahártya-szerkezetet: a lamina propria volumennövekedését, cryptahyperplasiát, boholyatrophiát (1, 56). Ennek alapján a gluténszenzitív enteropathia a Th1-mediált betegségek közé tartozik (3, 45, 55, 56). A Th1-dominanciájú autoimmun betegségek általában a terhességre jellemző Th2-milió átmenetileg javulhatnak (pl. rheumatoid arthritis), a terhességet követően azonban szinte mindig fellángolnak (35, 49).

Coeliakiában a terhesség végén és a post partum időszak alatt időnként diagnosztizálnak „új” eseteket, amikor az addig latensen fennálló betegség manifesztté válását észleljük (14, 19, 50, 57). A jelenséget a terhesség és a szoptatás ideje alatt végbemenő hormonális és immunológiai változások magyarázhatják (18, 42). A női nemi hormonoknak bizonyítottan szoros kapcsolata az immunrendszerrel. Ismert bizonyos autoimmun betegségek női dominanciája, és a betegség aktivitásának a hormonális válto-

zásokra (pubertás, menopauza, terhesség, havi ciklus) bekövetkező alakulása (35, 49). A terhesség alatt és az azt követő időszakban a női nemi hormonok (ösztrogén, progeszteron, prolaktin) szintje drámaian változik. Az ösztrogén- és progeszteronszint a terhesség végéig folyamatosan és jelentősen emelkedik, hiszen a hormonok szintézisében a méhlepény és a magzat is részt vesz. A szülést követően igen hamar lecsökken vérkoncentrációjuk és csak néhány hét múlva áll helyre a ciklusnak megfelelő érték (2).

A progeszteron immunszuppresszív hatású hormon, a terhesség alatt a magzat kilökődését akadályozza, antiabortív hatású. Immunmodulátor fehérje indukálásával emeli az egyik Th2-citokin, az IL-10 szintjét, ezáltal gátolja a magzatra veszélyes NK-sejtek hatását. A Th2-citokinek elősegítik a terhesség fennmaradását, a Th1-citokinek (pl. IFN- $\gamma$ ) pedig a citotoxikus T-lymphocyták és az NK-sejtek aktiválása révén a magzat károsodását, esetenként a terhesség megszakadását idézik elő (35). Az ösztrogén dózis- és szövetdependens módon, direkt és indirekt úton is képes stimulálni vagy gátolni az immunválaszt (15, 35, 49). Fiziológiás mennyiségben erősíti a T-B-sejt interakciót, aktiválja a B-sejteket, serkenti az (auto)antitestképzést. Általánosságban elmondható, hogy a sejtmediált (Th1) immunválaszt csökkenti, a humorális (Th2) választ erősíti. A prolaktinnak a neuroendokrin és az immunrendszer kapcsolatában kulcsszerep jut (43, 46, 49, 53). Az immunsejtek felszínén prolaktinreceptorok találhatóak, ugyanakkor az aktivált immunsejtek prolaktin szerű peptideket (proliferin) termelnek. Citokinként funkcionál, immunstimulátor, immunmodulátor hatású. Lymphoid növekedési és differenciálódási faktor, a kemotaxist, a fagocitózist, az NK-sejt-aktivitást serkenti, de az antigénprezentációt, antitesttermelést is fokozza. Főként a Th1 típusú, proinflammatorikus válasz dominanciáját erősíti. Egyes autoimmun betegségekben (SLE, coeliakia) észlelt hyperprolactinaemia a betegség súlyosságával korrelál, aktivitást jelez (21, 39).

A női nemi hormonok immunológiai hatásai talán magyarázhatják azt a tényt, hogy a latens coeliakia manifesztté válásának egyik gyakori oka a terhesség és a post partum időszak (14, 18, 50). A prolaktin szintje a terhesség 8. hetétől jelentősen emelkedik, termelődésére a magas progeszteronszint gátló, a magas ösztrogénszint serkentő hatással van. A placenta által termelt humán placentaris lactogen hormon a prolaktinreceptorokhoz kapcsolódva, kompetícióval gátolja a prolaktinhatást. A hormonok bonyolult összhatásának eredménye a prolaktinhatás érvényesülése. A szülés után az ösztrogén- és progeszteronszint nagyon gyorsan lecsökken. A gátló hatás megszűntével a prolaktin megindítja a tejtermelést, melyet a szopás fokoz, és a prolaktinszintet még hónapokig magasban tartja. Szoptató nőben akár 1–2 évig is fennmaradhat a hyperprolactinaemiás állapot.

A fentiek alapján arra a feltételezésre juthatunk, hogy a proinflammatorikus választ erősítő magas prolaktinszint a coeliakia, mint Th1-mediált betegség aktiválódását eredményezheti. A coeliakia akti-

vitása és a női nemi hormonok közötti kapcsolat bizonyítása azonban még várat magára.

Az általunk ismertetett esetben az addig panaszmentes beteg terhességeit követően alakultak ki a coeliakia tünetei. Az első kivizsgálás során, az akut fellépő, előzmények nélküli súlyos malabszorpció tünetek észlelése nem terelte a gyanút a gluténszenzitív enteropathia irányába. A későbbiekben panaszmentes betegnél csak évek múltán, a második szülést követően jelentkeztek újra a felszívódási zavar jelei. A coeliakia diagnózisát a duodenum mélyéből vett bioszia szövettani vizsgálata és a specifikus autoantitestek pozitivitása igazolta.

A gluténszenzitív enteropathia fennállása betegünk 3 spontán vetülésére is magyarázat lehet. A coeliakiás nőknél ugyanis számos nőgyógyászati, szülészeti komplikáció adódhat (11, 13, 18, 26, 27, 36, 42, 44). Jellemző a késői pubertás, a korai menopauza, a relatív infertilitás (az infertilis nők 3–4%-a coeliakiás!). Spontán abortuszok 8,9-szer gyakrabban fordulnak elő, a diétát nem tartó nők terhessége 15–43%-ban vetéléssel végződik. Gyakori a koraszülés, a magzati retardáció, alacsony születési súly. E problémákért feltehetően genetikai tényezők, malnutritio miatti tápanyaghiány (folsavhiány!), a proinflammatorikus citokinek trophoblastkárosító hatása, az autoantitestek által csökkenített aktivitású transzglutamináz-funkció tehetősek felelőssé (38, 41). A kezeletlen coeliakiás betegeknek más szövődményekkel is számolnunk kell. A felszívódási zavar következtében az osteoporosis jóval gyakoribb, mint a normál populációban. Az autoimmun betegségek kockázata is fokozott, különösen igaz ez a HLA DR3-DQ2 haplotípussal kapcsolt betegségekre: I. típusú diabetes mellitus, Sjögren-szindróma, autoimmun thyreoiditis, alopecia areata (5, 29, 4). Legsúlyosabb, legrettegettebb szövődmény a malignus betegségek gyakoribbá válása. A diétát nem tartó coeliakiások 10–15%-ában alakul ki vékonybélre lokalizálódó malignus lymphoma, jellemzően az ún. enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma, de az adenocarcinoma előfordulása is gyakoribb (5, 8, 24, 31, 34). A malignus betegség fokozott rizikója a latens coeliakiásokat is sújtja. Minden coeliakiás betegnél, tartós tünetmentesség esetén is alapvető a szigorú gluténmentes diéta tartása, erre betegünk figyelmét is felhívtuk (3, 8). Ezért is tartjuk fontosnak a fentiek ismeretében, hogy átmeneti malabszorpció tünetek észlelésekor is – főként a terhesség végén vagy a gyermekágy időszakában megjelenő panaszok esetén – gondoljunk a coeliakia lehetőségére, hogy a várható szövődményeket a helyes diagnózis felállításával és adekvát terápiával megelőzhessük.

**IRODALOM:** 1. Arató A.: A coeliakia patogenezise és immunhisztológiai jellegzetességei. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 4, 125-128. – 2. A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve. Szerk: Papp Zoltán. Semmelweis kiadó, Budapest, 1999. – 3. Aurichio, S., Troncone, R., Maurano, F.: Coeliac disease in the year 2000. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 31, 773-780. – 4. van Belzen, M. J., Mulder, C. J. J., Pearson, P. L. és mtsai: The tissue transglutaminase gene is not a primary factor predisposing to celiac disease. Am. J.

Gastroenterol., 2001, 12, 3337-3340. – 5. Beró T.: Coeliakia: társuló betegségek és szövődmények. Coeliakia a provokált autoimmun betegség modellje. Szerk.: Banai, J. Mediszter kiskönyvtár, Budapest, 2002, Bp., 53-58. old. – 6. Bottaro, G., Cataldo, F., Rotolo, N. és mtsai: The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. Am. J. Gastroenterol., 1999, 3, 691-696. – 7. Carrochio, A., Cavatiao, F., Montaldo, G. és mtsai: Treatment of giardiasis reverses "active" coeliac disease to "latent" coeliac disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 13, 1101-1105. – 8. Catassi, C., Fabiani, E., Corrao, G. és mtsai: Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in celiac disease. JAMA, 2002, 287, 1413-1419. – 9. Catassi, C., Fanciulli, G., D'Apello, A. R. és mtsai: Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for celiac disease. Scand. J. Gastroenterol., 2000, 35, 732-736. – 10. Catassi, C., Ratsch, I. M., Fabiani, E. és mtsai: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet, 1994, 343, 200-203. – 11. Ciacci, C., Cirillo, M., Auriemma, G. és mtsai: Celiac disease and pregnancy outcome. Am. J. Gastroenterol., 1996, 4, 718-721. – 12. Collin, P., Reunala, T., Rasmussen, M. és mtsai: High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. Scand. J. Gastroenterol., 1977, 32, 1129-1133. – 13. Collin, P., Vilksa, S., Heinonen, P.K. és mtsai: Infertility and coeliac disease. Gut, 1996, 39, 382-384. – 14. Corrado, F., Magazzu, G., Sferlazza, C.: Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2002, 81, 180-181. – 15. Cutolo, M., Sulli, A., Serio, S. és mtsai: Estrogens, the immune response and autoimmunity. Clin. Exp. Rheumatol., 1995, 13, 217-226. – 16. Dietrich W., Ehnis, T., Bauer, M. és mtsai: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nature Medicine, 1997, 7, 797-801. – 17. van Elburg, R. M., Uil, J. J., Mulder, C. J. J. és mtsai: Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. Gut, 1993, 34, 354-357. – 18. Eliakim, R., Sherer, D. M.: Celiac disease: fertility and pregnancy. Gynecol. Obstet. Invest., 2001, 51, 3-7. – 19. Erdozain, J.C., Martin de Argila, C. M., Cerezo, E. és mtsai: Adult celiac disease: reactivation during pregnancy and puerperium. Am. J. Gastroenterol., 1993, 88, 1139-1140. – 20. Fabiani, E., Catassi, C.: The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multicentre study. International Working Group on Eu-tTG. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 13, 659-665. – 21. Falkai Gy., Várkonyi Á.: Prolactin szint coeliakiás gyermekekben. Orv. Hetil., 1983, 42, 2541-2543. – 22. Farrell, R. J., Kelly, C. P.: Celiac sprue. N. Engl. J. Med., 2002, 3, 180-188. – 23. Farrell, R.J., Kelly, C.P.: Diagnosis of celiac sprue. Am. J. Gastroenterol., 2001, 12, 3237-3246. – 24. Fasano, A., Catassi, C.: Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. Gastroenterology, 2001, 120, 636-651. – 25. Ferguson, A., Arranz, E., O'Mahony, S.: Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. Gut, 1993, 34, 150-151. – 26. Ferguson, R., Holmes, G. K. T., Cooke, W. T.: Coeliac disease, fertility, and pregnancy. Scand. J. Gastroenterol., 1982, 17, 65-68. – 27. Gasbarrini, A., Torre, E. S., Trivellini, C. és mtsai: Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. Lancet, 2000, 356, 399. – 28. Godkin, A., Jewell, D.: The pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology, 1998, 115, 206-210. – 29. Guidetti, C. S., Solerio, E., Scaglione, N. és mtsai: Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. Gut, 2001, 49, 502-505. – 30. Holm, K., Mäki, M., Savilahti, E. és mtsai: Intraepithelial  $\gamma/\delta$  T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. Lancet, 1992, 339, 1500-1503. – 31. Holmes, G. K. T., Prior, P., Lane, M. R. és mtsai: Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. Gut, 1989, 30, 333-338. – 32. Johnston, S.D., Watson, R. G. P., McMillan, S.A. és mtsai: Coeliac disease detected by screening is not silent – simply unrecognized. Q. J. Med., 1998, 91, 853-860. – 33. Juhász, M., Zágonyi, T., Herszényi, L., és mtsai: Coeliakia post partum megjelenése. Magyar Belorv. Arch., 2000, 53, 93-97. – 34. Juhász, M., Zágonyi, T., Tóth M. és mtsai: A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése. Orv. Hetil., 2000, 141, 2583-2593. – 35. Klinikai Immunológia. szerk: Petrányi, Gy. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000. – 36. Kolho, K. L., Tiitinen, A., Tulppala, M. és mtsai: Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1999, 106, 171-173. – 37. Korponay-Szabó, I.: Nem emésztőszervi tünetekkel jelentkező coeliakia. Kórház, 2002, ápr. 25-30. – 38. Kor-

ponay-Szabó, I., Mäki, M.: A coeliakia-kutatás új iránya: a szöveti transzglutamináz. *Gyermekgyógyászat*, 1999, 3, 183-189. – 39. Lavallo, C.: Role of prolactin in autoimmune diseases and autoimmunity. *Br. J. Rheumat.*, 1991, 30, 476-479. – 40. Lopez-Vazquez, A., Fuentes, L. R. O., Riestra, S. és mtsai: MICA-A5.1 allele is associated with atypical forms of celiac disease in HLA-DQ2-negative patients. *Immunogenetics*, 2002, 53, 989-991. – 41. Ludvigsson, J. F., Ludvigsson, J.: Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut*, 2001, 49, 169-175. – 42. Martinelli, P., Troncone, R., Paparo F. és mtsai: Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*, 2000, 46, 332-335. – 43. Matera, L., Mori, M., Galetto, A.: Effect of prolactin on the antigen presenting function of monocyte-derived dendritic cells. *Lupus*, 2001, 10, 728-734. – 44. Meloni, G. F., Dessole, S., Vargiu, N. és mtsai: The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human Reproduction*, 1999, 11, 2759-2761. – 45. Monteleone, G., Pender, S. L. F., Alstead, E. és mtsai: Role of interferon  $\alpha$  in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut*, 2001, 48, 425-429. – 46. Neidhart, M.: Prolactin in autoimmune diseases. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1998, 217, 408-419. – 47. Not, T., Horvath, K., Hill, I. D. és mtsai: Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, 33, 494-498. – 48. Oberhuber, G., Granditsch, G., Vogelsang, H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 11, 1185-1194. – 49. Olsen, N. J., Kovacs, W. J.: Hormo-

nes, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J. Gen. Specif. Med.*, 2002, 4, 28-37. – 50. Pautner, R., Rothman, P., Schwartz, E. és mtsai: Acute onset of celiac disease in the puerperium. *Am. J. Gastroenterol.*, 1992, 8, 1037-1039. – 51. Pár A.: Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia). *Orv. Hetil.*, 2001, 43, 2357-2367. – 52. Pécsi, G.: Genetic association and immunopathogenesis of coeliac disease. *Gastrointestinal Immunology*. Szerk: Pár, A., Rácz, I., Mózsik Gy. Akadémiai kiadó, Budapest, 2000. – 53. Reber, P. M.: Prolactin and immunomodulation. *Am. J. Medicine.*, 1993, 95, 637-644. – 54. Roget, L., Peresse, J. F., Opoix, E. és mtsai: Celiac disease and pregnancy. A case report. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1992, 21, 79-80. – 55. Salvati, V. M., MacDonald, T. T., Bajaj-Elliott, M. és mtsai: Interleukin 18 and associated markers of T helper type 1 activity in coeliac disease. *Gut*, 2002, 50, 186-190. – 56. Schuppan, D.: Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 2000, 119, 234-242. – 57. Stewart, K., Willoughby, J. M. T.: Postnatal presentation of coeliac disease. *BMJ*, 1998, 297, 1245. – 58. Tursi, A., Giorgetti, G., Brandimarte, G. és mtsai: Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepato-Gastroenterology*, 2001, 48, 462-464. – 59. Williams, L., Wilkins: When is coeliac is coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13, 1123-1128.

(Bajor Judit dr., Pécs, Rákóczi út. 2. 7623)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
GAZDASÁGTUDOMÁNYI KAR

Folytassa Szegeden!



## Szakirányú továbbképzések\*

Orvos-közgazdász  
Gyógyszerész-közgazdász  
Egészségügyi menedzsment  
Francia-magyar menedzserképzés (MBA)  
Mérnök-közgazdász  
Jogász-közgazdász  
Gazdálkodástudományi  
Európa tanulmányok\*\*

\* Az Ftv. módosítás értelmében a 40. életévüket betöltők az általános nyelvvizsga követelmények teljesítése alól mentesülnek!

\*\* Jelentkezési határidő: 2004. szeptember 2.

Jelentkezési határidő: 2004. január 16.

További információ a 06-62-544-679-es telefonon, vagy az [info@eco.u-szeged.hu](mailto:info@eco.u-szeged.hu) e-mail címen, illetve a [www.eco.u-szeged.hu](http://www.eco.u-szeged.hu) oldalon.

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Kassai Tibor

## **Helmintológia**

**Az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmái**

A könyv felöleli és szigorú rendszerbe állítva tárgyalja a helmintológia szinte teljes ismeretanyagát, és nélkülözhetetlen forrásműként szolgál az e témában érintett humán- és állatorvosoknak; különösen az epidemiológusoknak, higiénikusoknak, belgyógyászoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, biológusoknak, környezetvédelmi és gyógyszerfejlesztési tevékenységet végzőknek. A kutatóknak éppúgy, mint a környezet- és népegészségügyben döntést hozóknak. Szakmai alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

Kathryn M. Lewis

## **Az EKG alkalmazásának zsebkönyve**

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmiai felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza azokat az elengedhetetlen ismereteket, amelyek szükségesek a felszíni és a 12-elvezetéses EKG-n az arrhythmia és a kóros eltérések gyors felismeréséhez. A könyv következetesen egységes felépítése és fogalmazása segíti a gyors tájékozódást. A szerzők vizsgálják és magyarázzák az EKG-görbéket és a 12-elvezetéses EKG-t, felsorolják a jellegzetességeket, a lehetséges patofiziológiát, a valószínű mechanizmust és okokat, valamint klinikai jelentőségüket. Felsorolják a javasolt beavatkozásokat és bemutatnak példákat.

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 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 gastrooesophagealis refluxbetegség kezelése

Hersényi László dr.

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

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) a nyelőcső komplex motilitási zavara, amelynek következtében a savas vagy lúgos gyomortartalom (refluxátum) a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve, oesophagealis és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig makroszkóposan is észlelhető nyálkahártya-elváltozásokat, reflux oesophagitist okozhat. A GERD klinikai jelentősége a magas incidenciájából, az életminőséget rontó klinikai tünetekből és a szövődmények relatív magas arányából adódik. A GERD a felnőtt populáció 20-40%-át érinti. A betegség felismerése típusos tünetek esetén rendszerint nem okoz nehézséget, az atípusos tünetek formájában jelentkező GERD esetében a betegség gyakran nem kerül felismerésre, vagy hosszú időbe telik a helyes diagnózis felállítása.

### Etiopatogenezis

A GERD etiológiájában szereplő közismert tényezők – dohányzás, életkor, elhízás, alkoholfogyasztás, fűszeres ételek, simaizom-relaxáló gyógyszerek – mellett újabbban a genetikai tényezők szerepe is felmerül. A legfontosabb patogenetikai tényező az alsó nyelőcső-sphincter (LES) záró funkciójának károsodása. További agresszív tényező a nyelőcső-perisztaltika (clearance) csökkenése, a gyomorürülés károsodása. A patológiás reflux kialakulásában az élettani refluxban is szerepet játszó tranziens alsó nyelőcső-sphincter relaxáció (TLESR) frekvenciájának növekedése a döntő tényező. A fenti mechanizmusok károsodása miatt a gyomortartalom regurgitációja következik be, a nyelőcsőbe került refluxátum felelős a klinikai tünetekért és az oesophagitis kialakulásáért. Az oesophagitis a nyálkahártyát védő protektív tényezők

(nyelőcső-clearance, nyálkahártya-rezisztencia) és az agresszív faktorok (gyomorsóság, epe, pancreasnedv, volumen) egyensúlyának megbomlása következtében jön létre. A sósavból származó hidrogénion-reddiffúzió nyálkahártya-necrosist okoz, az epesavak, a tripszin pedig fokozzák a nyálkahártya savval szembeni érzékenységét, és a nyálkahártya-károsodás mértékét. A nyálkahártya-károsodás erythema, erosio, ulceratio, strictura-stenosis képződés, valamint Barrett-metaplasia formájában nyilvánulhat meg. A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-fertőzés önmagában nem tekinthető patogenetikai tényezőnek. A GERD modern osztályozása során megkülönböztetünk non-erosiv (NERD) és erosiv refluxbetegséget (ERD) (1. táblázat). A NERD és az ERD patogenezisében lényeges különbség, hogy míg az ERD esetében a döntő etiológiai tényező a kifejezett sósav-pepszin expozíció (24 órás pH-monitorozás során a betegek 75%-ában igazolható kóros savas reflux), addig NERD-ben a betegek csupán 50%-ában mutatható ki kóros savas reflux, ami arra utal, hogy a betegek felében fiziológias (normális) savas reflux mellett jelentkeznek a klinikai tünetek. NERD esetében a klinikai tünetek kialakulásában az érzőidegek fokozott perifériás és centrális szenzitizációja játszik főszerepet. A NERD rendszerint nem alakul át ERD-formába, NERD-ben a savszekréció-gátló kezelés felfüggesztése után alacsonyabb a relapsusarány, de NERD esetében gyakoribb az atípusos tünetek előfordulása. Az atípusos tünetek kialakulásának mechanizmusa összetett. A nyelőcső eredetű mellkasi fájdalom (nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom) esetében a fájdalmat részben a savas reflux okozta nyelőcső-kontrakció okozza, a betegek egy részében azonban oesophagocardialis reflex következtében valódi coronariaspasmus, angina is felléphet („linked angina”). NERD esetében, a patológiás reflux nélkül fellépő mellkasi fájdalom hátterében rendszerint viscerális hiperszenziti-

1. táblázat: A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) modern osztályozása

NERD (60%)	ERD (35%)	Szövődményes ERD (5%)
Nem-erosiv refluxbetegség (endoszkóposan negatív refluxbetegség)	Erosiv refluxbetegség (reflux oesophagitis)	Szövődmények: – fekély – strictura-stenosis – Barrett-nyelőcső – adenocarcinoma

vítás, kóros centrális percepció állhat. A rekedtségért rendszerint a reflux okozta krónikus laryngealis irritáció, míg a globus pharyngeus kialakulásáért a felső oesophagealis sphincter reflux által okozott spaszmusa a felelős. A légúti tünetek esetében az idült irritatív köhögés hátterében a proximalis reflux által okozott laryngitis mellett az ún. oesophagotracheobronchialis reflex állhat. Az asthma bronchiale esetében a bronchospasmus kiváltásában a mikroaspirációk mellett a fenti oesophagotracheobronchialis reflex játszik szerepet. A GERD legfontosabb oesophagealis és extraoesophagealis (atípusos) tüneteit a 2. táblázat foglalja össze.

**2. táblázat: A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) legfontosabb oesophagealis és extraoesophagealis (atípusos) tünetei**

Klasszikus oesophagealis tünetek	Extraoesophagealis tünetek	Alarmírozó tünetek
gyomorégés-nyelőcsőégés (pyrosis) savas regurgitáció	mellkasi fájdalom sinusitis pharyngitis torokégés-fájdalom aphonia rekedtség laryngitis globus pharyngeus otalgia idült köhögés asthma bronchiale recidiváló pneumonia	dysphagia odynophagia hányás fogyás vérzés anaemia

## Terápia

A GERD kezelése diétás és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezeléssel, valamint sebészeti megoldásból állhat.

### Életmódbeli változtatások

Az alábbi életmódbeli tanácsok javasolhatók, amelyek betartása enyhe esetekben elősegítheti a GERD javulását: az ágyfej megemlése; testsúlycsökkentés; a szoros ruházat kerülése; a LES nyomását csökkentő ételek-italok (fűszerek, zsíros ételek, csokoládé, kávé, alkohol) kerülése; étkezések után a fekvő helyzet elkerülése; a késő esti étkezések elhagyása; a dohányzás mellőzése; a nyelőcső és a LES motilitását gátló gyógyszerek (nitrátok, kalcium-antagonisták, spasmolyticumok) kerülése. Az életmódbeli tanácsok ajánlásakor fontos szem előtt tartani, hogy a betegek jelentős része nem képes azokat maradéktalanul betartani.

### Gyógyszeres kezelés

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikus szerekkel történő befolyásolása és savszekréció-gátlókkal történő gyomorsavszekréció-csökkentés jön

szóba. A prokinetikus szerek (cisaprid, metoclopramid, domperidon) alkalmazásának elméleti alapja, hogy javítják a nyelőcső perisztaltikáját, fokozzák a LES nyomását, elősegítik a gyomor ürülését. A GERD kezelésében a leghatékonyabb prokinetikus szer a *cisaprid*, amely enyhe és mérsékelt GERD esetében monoterápiában vagy savszekréció-gátlókkal kombinálva enyhíti a tüneteket.

A klinikai gyakorlatban azonban egyértelműen a savszekréció-gátlók alkalmazása terjedt el. A GERD kezelésében a H<sub>2</sub>-receptor-antagonista (H2RA) szerek (*famotidin*, *ranitidin*, *nizatidin*) hatékonyságát számos vizsgálat igazolta. A H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-áz enzim (protonpumpát) gátló (PPI) szerek bevezetése hátterbe szorította nemcsak a prokinetikumok, de újabban a H2RA alkalmazását is. A PPI szerek (*omeprazol*, *lanzaprazol*, *pantoprazol*, *rabeprazol*, *esomeprazol*) a H2RA szereknél jóval hatékonyabban csökkentik a gyomorsav szekrécióját. A GERD bármely stádiumában szignifikánsan jobb gyógyulási arány érhető el PPI kezeléssel, mint a H2RA szerekkel. A PPI szerek további előnye, hogy gyógyulást követően a recidívaarány is jóval alacsonyabb, mint a H2RA vagy a prokinetikus kezelés esetében. A PPI szerek gyorsan megszüntetik a betegség tüneteit és az esetek 90%-ában az oesophagitis is meggyógyul.

### Kezelési stratégiák

**Rövid távú gyógyszeres kezelés.** A rövid távú, folyamatos gyógyszeres kezelés során a GERD mértéke, a morfológiai jellegzetességek és a tünetek súlyossága alapján mód van az egyéni kezelési mód megválasztására. A gyógyszeres kezelés során két stratégia ismert. A leépítő (ún. „step down”) (kezdetől fogva PPI kezeléssel alapuló) elv a kezdetben nagy hatású és növelt dózisban alkalmazott gyógyszerek fokozatos csökkentését, illetve enyhébb hatású szerre történő áttérést jelent. Ezzel szemben a felépítő (ún. „step up”) stratégia (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI kezelés) a kisebb dózisban alkalmazott, mérsékelt hatású szerek adagjának növelésével, illetve fokozatosan egyre hatékonyabb szerek adásával éri el az optimális, panaszmentességhez vezető kezelési módot. A nemzetközi és a hazai ajánlások a „step down” stratégiát részesítik előnybe. A rövid távú gyógyszeres kezelés elfogadott időtartama 3–6 hónap.

**Alkalomszerű „on demand” kezelés.** A GERD-re jellemző, hogy a refluxos tünetek az esetek egy részében csak alkalomszerűen jelentkeznek, emiatt a betegek jelentős része a folyamatos gyógyszeres helyett áttér az ún. „on demand” vagyis a szükség szerinti, alkalomszerű, kizárólag panaszok esetén igénybevett gyógyszeres kezelésre. Míg a folyamatos kezelés során a PPI szerek előnye vitathatatlan a H2RA-val szemben, addig az „on demand” stratégia során mindkét gyógyszercsoport hatékony lehet. Ha az „on demand” kezelés során PPI alkalmazására kerül sor, akkor a rendelkezésre álló PPI szerek közül azok élvezhetnek előnyt, amelyeknek gyorsabb a hatáskezdet.

**Fenntartó kezelés.** A jelentős recidívaarány miatt (amely súlyosabb oesophagitis esetében akár a 80%-ot is elérheti) általában fenntartó kezelésre is szük-

ség van. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonynak bizonyuló legkisebb gyógyszerdózisra kell törekedni. A fenntartó kezelési program rendszerint megegyezik a fokozatosan leépítő („step down”) kezelési stratégiával.

#### Szövődményes GERD kezelése

A szövődményes GERD (ulcus, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma) kialakulására az ún. „alarmírozó” tünetek (dysphagia, odynophagia, vérzés, anaemia, fogyás) hívhatják fel a figyelmet, de hangsúlyozandó, hogy jelentős szövődmények sok esetben csupán endoszkópos vizsgálat során, véletlenszerűen kerülnek felfedezésre.

**Nyelőcső-strictura, stenosis kezelése.** Reflux oesophagitis talaján kialakult szűkület kezelése különböző tágitásos módszerrel történhet. A klinikai gyakorlatban az endoszkópos ballontágítással rendszerint megfelelő eredményt lehet elérni. A hatékony tágitást agresszív savszekréció-gátlással (PPI kezeléssel) kell kiegészíteni, amely megakadályozhatja a restenosis kialakulását.

**Barrett-oesophagus kezelése.** A Barrett-nyelőcső terápiájában két fő szempontot kell szem előtt tartani: a) a Barrett-nyelőcső kialakulásának alapjául szolgáló reflux oesophagitis kezelése; b) az adenocarcinoma kialakulásának megelőzése. A kezelés alapját a hatékony PPI kezelés képezi. Barrett-nyelőcső esetében a nyelőcső-adenocarcinoma kialakulásának kockázata jelentős (30–125-szörös). Az adenocarcinoma megelőzése igen nehéz szakmai kérdés. A hámdysplasia kialakulásának igazolására endoszkópos ellenőrzésre (endoszkópos surveillance) van szükség. Súlyos dysplasia igazolásakor az elváltozás ablációjára, bizonyos esetekben pedig nyelőcső-reszekcióra kerül sor.

#### Extraoesophagealis (atípusos) tünetek kezelési irányelvei

Általános alapelv, hogy a GERD extraoesophagealis (atípusos) tüneteinek kezelését a gasztroenterológus és az érintett társszakma (kardiológus, pulmonológus, fül-orr-gégész, pszichiáter, stb.) szakorvosa együttesen végezze. A gasztroenterológiai gyógyszeres antireflux kezelés megkezdése előtt rendszerint a társszakmák szakmaspecifikus diagnosztikus és terápiás segítsége szükséges. Ez elsősorban mellkasi (anginaszerű) fájdalom esetén érvényes, amikor feltétlenül ki kell zárni az életet közvetlenül veszélyeztető ischaemiás szívbeteget. Atípusos tünetek esetén a helyes diagnózis felállításához nagy segítséget nyújt az ún. PPI-terápiás teszt. Extraoesophagealis tünetek esetén általános terápiás elv, hogy rendszerint dupla dózisú PPI kezelésre van szükség, a terápia időtartama pedig legalább 3–6 hónap.

#### Kezelésre refrakter esetek

A terápiás sikertelenség legfőbb oka a helytelen diagnózis. Ilyenkor rendszerint motilitási zavarról (pl. meglassult gyomorürülésről) vagy akár organikus okról (pl. achalasiáról) lehet szó. Terápiás sikertelen-

séghez vezethet a nem megfelelő savszekréció-gátlás is. Idős betegek első alkalommal jelentkező súlyos oesophagitis esetén mindig gondolni kell a gyógyszeres (pl. antibiotikum, nem-szteroid gyulladásgátló, káliumsó) által okozott ún. „pill” oesophagitisre. Az oesophagitis hátterében ritkán hypersecretoros állapot (Zollinger-Ellison-szindróma) állhat. Terápiás sikertelenség esetén a beteg nem megfelelő együttműködését is számításba kell venni.

#### Sebészi kezelés

Súlyos, gyógyszeres kezelésre refrakter GERD esetében, valamint szövődmények megjelenésekor műtéti beavatkozás szükséges. A laparoscopos antireflux műtét vélhetően azon fiatal betegek körében is egyre inkább el fog terjedni, akik nem vállalják a hosszas, évekig-évtizedekig tartó, költséges gyógyszeres kezelést. Az antireflux műtét főbb indikációit a 3. táblázat tartalmazza. Az antireflux műtét elengedhetetlen feltételei az alábbiak: a) igazolt és megfelelően kivizsgált GERD (a nyelőcső funkcionális diagnosztikája); b) a megfelelően vezetett fenntartó kezelés elégtelenségének, a gyógyszerigény megítélésének ajánlott minimális 6 hónap időtartama; c) légúti szövődmények esetén légzésfunkciós vizsgálatok elvégzése; d) a beteg tájékoztatása az esetleges szövődményekről vagy a posztoperatív panaszokról (perforáció, splenectomia, dysphagia, nehezített felbőfögés, „gas-bloating” szindróma, hasmenéssel járó ún. denervációs szindróma).

#### 3. táblázat: Antireflux műtét legfontosabb indikációi

1. az eredményes „rövid távú” kezelést követően megfelelő fenntartó kezelés mellett a tünetek és a kórkép recidívája
2. folyamatos savszekréció-gátló igény („PPI-dependencia”)
3. hatékony savszekréció-gátló kezelés ellenére kialakuló volumenreflux
4. fiatal életkor és folyamatos gyógyszerigény
5. optimálisan és kontrolláltan vezetett gyógyszeres kezelés ellenére szövődmények megjelenése
6. igazolt és terápiaefrakter biliaris reflux
7. szociális indikáció

#### Gondozás

A fenntartó kezelést igénylő, valamint a szövődményes GERD betegeket gondozásba kell venni. Általános alapelv, hogy a fenntartó kezelésre szoruló, de szövődmény nélküli betegeket a házi orvos is gondozhatja, de a panaszok megváltozása, különösen az „alarmírozó” tünetek megjelenése esetén mielőbbi gasztroenterológiai kivizsgálásra van szükség. A szövődménnyel járó GERD gondozása gasztroenterológus, illetve sebész feladata.

(Herszényi László dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088  
e-mail: herlasz@freemail.hu)

## Dr. Vecsei Pál (1926–2002)



1. ábra: Vecsei Pál dr.

Vecsei Pál 1926. december 26-án született Mezőtúron orvosi családból. Apja dr. Weisz Henrik Mezőtúron volt háziorvos, valamint egészségügyi szervező. Az orvosi egyetemet 1945-ben kezdte meg Debrecenben, majd a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetemen folytatta, és diplomáját 1950-ben nyerte el.

Már medikus éve alatt kitűnt széles körű szakmai ismereteivel és tudományos kutatási ambícióival. 1949-től – már medikus korában – a Budapesti Kórleltani Intézetbe nyert kinevezést, ahol 1960-ig dolgozott. Kezdetől fogva a stresszmechanizmusok, ezen belül is a mellékvese szerepe, illetve a mellékvesekéreg-hormonok szintézise, szekréciója, regulációja és patofiziológiája képezte kutatásainak a fő irányát. Ez a kutatási irány végigkísérte egész pályáját. 1960-ban szerezte meg a kandidátusi címet. 1960–1964 között az ORFI kutatólaboratóriumát vezette. 1965-től Humboldt-ösztöndíjjal prof. P. Wolffnál Homburg-Saarban, majd Mainzban folytatta a mellékvese témakörben kutatásait, az ottani egyetemen. 1969-ben meghívást kapott prof. F. Grosstól a Heidelbergi Egyetem Farmakológiai Intézetébe a szteroidlaboratórium kifejlesztésére, ahol a fő téma a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kapcsolatainak kutatása volt. 1971-ben habilitált és 1975-ben nevezték ki professzornak, itt dolgozott haláláig.

A magas vérnyomás és szteroidhormonok közötti összefüggések kutatása során – elsősorban a mineralokortikoidok, azaz az aldoszteron vonatkozásában – több mint 40 új fizikokémiai és kromatográfiás szeparálás és radioimmuno-assay elven működő szteroidhormon-, hormonprekursor- és szteroidmetabolit-meghatározási módszert fejlesztett ki. A szteroidkémikus Penke dr.-ral kollaborációban számos szteroidhormon-antigén és magas specificitású antitest előállításával forradalmasította a szteroidhormon-meghatározásokat. Ez időben egyedülálló munkássága széleskörű nemzetközi elismerést vívott ki. A mellékvesekéreg-hormonok meghatározásának módszertani fejlesztései – későbbiekben HPLC-vel és tömegspektrometriával kiegészítve – lehetőséget nyújtottak új mineralokortikoid hormonok patofiziológiai szerepének felismerésére is.

Orvosi pályája során a magyar elméleti és klinikai szteroidkutatás támogatása és serkentése mellett, nemzetközi kooperációs munkássága és a szteroid-antitest-bank felállítása és adományozása is világszerte elismerést szerzett. Laboratóriumában nemzetközi kutatógárda dolgozott rendszeresen Japántól Európán át az USA-ig bezáróan. Munkásságát több mint 300 publikáció jelzi, ezek közül is a fő érdeklődésével kapcsolatos könyvei emelendők ki, mint 1964-ben a Medicina kiadásában megjelent Aldoszteron (Vecsei-Gláz), 1971-ben a Pergamon Press és az MTA kiadásában angol nyelven megjelent Aldoszterone (Gláz-Vecsei), valamint 1975-ben a Verdinand Enke kiadásában német nyelven napvilágot látott Aldoszterone Radioimmuno-assay (Vecsei-Gless).

1992-ben, nyugdíjba vonulásakor a Heidelbergben megtartott nemzetközi szimpózium, valamint az ezt publikáló Journal of Steroid Biochemistry külön száma (Vol. 45 No 1–2.) fémjelezte nemzetközi értékelését. Munkásságát súlyos Parkinson-kórjának progressziója állította meg. 2002. július 7-én hunyt el.

Különleges képességét fantasztikus mértékű lexikális ismerete mellett a klinikumban felvetett problémák és a teoretikus patofiziológiai kutatások révén adott válaszok összehangolása jellemezte. Fáradhatatlan munkássága és önzetlen segítőkészsége egyéniségének meghatározója volt.

Medikus éveimben kórleltani gyakorlatvezetőm volt, magas szintű oktatómunkáját valamennyi csoporttársam különösképpen nagyra becsülte. A nyolcvanas években intézetvezetőként álltam vele szoros kutatási kapcsolatban, messzemenően segítette munkatársaim tudományos munkásságát, lehetőséget biztosított cserekapcsolatra is.

Halálával a modern szteroidhormon-kutatás kimagasló személyiségét veszítettük el.

Fehér János dr.



## Avatóbeszéd a 235. akadémiai évben\*

Magnifice Domine Rector et Prorektor, Elnök Úr, Rektorhelyettes Asszony, Rektorhelyettes Urak, valamennyi kar igen tiszteletre méltó dékán és dékánhelyettes urai és asszonyai, az egyetem tisztelendő professzorai, előljárói, mélyen tisztelt híres és nemes vendégeink és reménysegeink, kiváló újonnan avatott doktoraink, kedves kolléganők és kolléga urak!

Megilletődve köszöntöm Önöket a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának 235. tanévi avató ünnepségén. Életük egyik sorsfordító nagy napján osztozunk ünnepi érzéseikben. Amikor esküjük után immáron befogadtuk Önöket rendünkbe mint kollégáinkat, akkor legyen első gondolatuk a köszöneté, köszöneté mindazoknak, akik lehetővé tették, hogy orvossá válhassanak, szüleiknek, családjuknak, barátainknak, támogatóinknak, évfolyamtársaiknak és végül de nem utolsósorban tanáraiknak, akik maguk mesterek és tanítványokat nevelnek. A jó példát kövessék, s neveljenek maguk is mestereket.

Az Európában egyedülálló módon három nyelven: magyarul, angolul és németül oktató kar fennállása alatt – az Önökével együtt – több mint 48 000 általános orvosi diplomát adott át. A kar jelenlegi mintegy 3000 hallgatójának egyharmada, azaz minden harmadik diák vagy az angol, vagy a német nyelvű évfolyam hallgatója. Az Egyetem, az Universitas nem más, mint universitas magistrorum et scholarium, azaz a tanárok és a tanítványok összessége, egyetemessége.

Az Egyetem egyfelől az élethosszan történő tanulásra készít fel, másfelől fontos állomás az értelmiséggé válás folyamatában is. Az egyetemi curriculum nem csupán a tételes szakmai ismeretanyagot, készségeket és attitűdök összességét jelenti, hanem egy teljes erkölcsi normarendszert, viselkedési mintát, morális elkötelezettséget, valamint e zsinórmérték szerinti életvitelt, továbbá előírja e meggyőződés és tanítás betartásának és hirdetésének kötelezettségét is. Legyenek tehát az örök emberi ethoszt hívó, betartó és hirdető értelmiség tagjai.

Az ideális értelmiségi azon túlmenően, hogy szakmájának naprakész, avatott tudója, tudja, hogy nemzetének túlélése javarészt a közös nyelv, a közös kultúra és a közös hagyomány megőrzésén múlik. Az értelmiségi hosszú távú felelősséggel rendelkezik, inkább érték- mint érdekorientált. Megpróbál egy

eszményhez közelíteni, amely hirdeti az örök emberi ethoszt, a szép, a jó és az igaz antik egységét úgy, ahogy azt a klasszikus görögök a kalokagathia eszméjében megfogalmazták. Hiszi a Sophia (bölcsetség) és lányai: Fides (hit, bizalom), Spes (remény), és Charitas (szeretet, gondoskodás) által megtestesített klasszikus eszmék elementáris fontosságát, ezek érvényesülésének kategorikus imperativusát hirdeti és gyakorolja még akkor is, ha ezért megmosolyogják.

Önök a Semmelweis Orvostudományi Egyetemre iratkoztak be, és az integrált Semmelweis Egyetem diplomáját fogják kézhez kapni. A Semmelweis Egyetemenről is elmondható, amit Finály Henrik rektor mondott 1873-ban tanévnnyitó beszédében: „a kolozsvári egyetemet felállították anélkül, hogy megalapították volna” (A magyar felsőoktatás évszázadai, Nemzeti Tankönyvkiadó Rt., Budapest 2000, 81. old.), azaz útnak indították adósságaikkal és gondjaikkal együtt. Ezért is az utóbbi néhány esztendőben Egyetemünk és Karunk történetének talán legsúlyosabb válságát éli meg.

Megdöbbenő, mennyire nem vesztett semmit időszerűségéből az Orvosi Nagyhetet rendező tudományos társaságok 1932-ben született felterjesztése az akkori kultuszminiszterhez. A Nagyhet közönsége a „legnagyobb aggodalommal figyelt fel arra a híradásra, hogy a kormányzat a Pázmány Péter Tudományegyetem orvostudományi intézeteinél és klinikáinál több tanársegédi és gyakornoki, továbbá díjas tanársegédi és gyakornoki állás megszüntetését tervezi, valamint hogy ezen állásoknak hasonló mérvű csökkentése várható a vidéki egyetemek orvosi facultasain is. ... Nem hallgathatjuk el továbbá annak az állapotnak a vázolását sem, amelyben a Pázmány Péter Tudományegyetemnek, az ország immár közel 300 éves főiskolájának az orvostudományi intézetei és klinikái jutottak... ..a nagyszámú épületek jórészt elhanyagolták, a tanításhoz szükséges felszerelést a mai kor igényeihez képest nem egészítették ki, esztendőket óta egy fillért sem fordítottak a könyvtárak, folyóiratok, laboratóriumok, kísérleti állomások, tudományos eszközök fenntartására és továbbfejlesztésére. Tudomásunk szerint a jövő évi költségvetésben is az elmulasztott pótlásáról nemcsak, hogy gondoskodás nem történt, de az újabb reduktiók miatt az eddigi tengődés még bizonytalanabbá vált, így az orvosi tudomány jövője hazánkban a legkétségbeejtőbb kilátást nyújtja.” (Orvosi Hetilap, 1932, 24. sz. 546. old.)

Tovább súlyosbítják a helyzetet azon hírek, melyek a felsőoktatás tervezett átalakításával kapcsola-

\* Elhangzott a Semmelweis Egyetem Tanácsának ünnepélyes doktortá avató ülésén 2003. szeptember 13-án a Budapesti Kongresszusi Központban

tosak, s melyek nemcsak anyagi megszorításokat helyeznek kilátásba, hanem az 1848-as XIX. törvényekben kihirdetett és 1990 óta visszanyert egyetemi autonómiát is veszélyeztetik. E baljós jelek felidéznek I. Ferenc császár 1821. évi rendeletének szellemét, mely szerint „Nec Decanis facultatum dec Magistratu academico aliquis influxus in res literarias concedendus est.” Azaz „Sem a karok dékánjainak, sem az akadémiai (egyetemi) magisztratusnak tanulmányi (egyetemi) ügyekben semmilyen befolyás nem adatik.” Ez különösen szomorú, hiszen például Trefort Ágostont is követhetnénk, aki az orvosképzésért felelős Markusovszky Lajos tanácsoshoz írt levelében így bízta: „Irkuk zászlónkra: közegészség, közgazdaság és közoktatás és ügyünk sikert fog aratni, Magyarország biztos, virágzó jövőnek fog elébe nézni.” Ehhez Klug Nándor akkori rektor hozzáteszi 1889-es kolozsvári tanévnyitó beszédében: És valóban semmi sem bosszulja meg magát inkább, mintha kulturalis szükségünk miatt, ezek között pedig első sorban az egyetemektől a szükséges költséget megvonjuk, a mely költség másnemű kiadásainkhoz képest elvégre is elenyésző csekély.” (Orvosi Hetilap, 1889, 40. sz. 518. old.)

Arra kérem Önöket, hogy ha majd egy-két évtized múlva különböző felelős beosztásokban beleszólásuk lesz egyetemünk ügyeibe, ne fedkezzenek meg egykori alma materük e sanyarú időszakáról, és segítsék utódainkat a hasonló helyzet elkerüléséért vívandó küzdelmükben. Követendő mintákat bőven találnak Eötvös József, Pauler Tivadar, Trefort Ágoston, Csáky Albin, Eötvös Loránd, Wlassics Gyula és Klebelsberg Kunó munkásságában.

Önök számíthatnak arra, hogy alkotó tevékenységük következő évtizedeit egy új világrendben, egy egységes Európában éljük majd meg. E változásokra Eötvös József szavaival készüljenek: „Én kozmopolita nem vagyok; mindazon szépen hangzó beszédek, mikkel nehányan a közömbösséget, mellyel hazájok iránt viseltek, nagy emberszeretet leplével takaradják, engem meg nem indítanak; nemcsak mert erősen hiszem, hogy attól, ki hazája iránt felhevülni nem tud, az emberiség éppen oly keveset remélhet, mint a haza attól, ki családi vonzalmakat nem érez; de mert teljes meggyőződése, hogy minden nemzetiségnek feltartása az egész nemzet érdekében fekszik...” (Eötvös József: Reform és hazafiság. Budapest, 1978; I, 224.)

Akárhova is veti Önöket a sors, merítsenek bátorítást nemzeti színeikből: a vörös az erő, legyenek tehát minden jóban sziklaszilárdan erősek, a fehér a hűség, legyenek tehát hűek mindenkor eszményeikhez, esküjükhöz, hazájukhoz, a zöld a remény, melyet mindenkor őrizzenek meg, mert csak ennek birtokában lehetnek azon sarokkövek, amelyek a saját és a rájuk bízottak útját is kijelölik.

Nézzenek szembe eljövendő életpályájuk emberi és szakmai kihívásaival: az emberiség összességében előregszik és szegényedik; más lesz mind a halálozási, mind a megbetegedési gyakoriság. Kínózni fogja Önöket a morális felelősség súlya, gondot fog okozni a szegények és a gazdagok gyógyjeljárásához történő hozzáféréseinek fájdalmas különbsége, az új bio-

lógiai és diagnosztikai technikák erkölcsi kihívásai, valamint az egyre dráguló egészségügy pénzügyi ellátásának elégtelensége is.

Lebegjenek azonban mindig szemük előtt II. János Pál pápa szavai, adjon bátorítást ebben a nemes küldetésben, melyet vállaltak: „Hivatásotok gyakorlásában mindig az emberi személlyel foglalkoztok, aki testét rátok bízta, illetékességetekbe, valamint szerető gondoskodásotokba és törődésetekbe vetett bizalommal. Az emberi lény életének titokzatos és csodálatos valósága, szenvedésével és reményével az, amivel foglalkoztok.” [II. János Pál. Egy sebészeti kongresszus résztvevőikhez, 1987. február 19., Insegnamenti X/1 (1987) 374, 2. pont]

Ne csüggedjenek, ha választott pályájukon az orvosi renden belül is akadályok tornyosulnak: a biztosítási rendszerekben a szolidaritási elv és a profit-szerzés versengése; küzdelem a praxisért; az orvosok elleni perek sokaságának fenyegetése; a pálya elszemélytelenedése, elgépiesedése és sorolhatnám...

Az orvoslással kapcsolatos mai gondok nem újkeletűek. Mindennapi gyakorlatuk során érezni fogják az Országos Orvos-Szövetség 1927-es a betegbiztosítási törvényjavaslat tárgyában a törvényhozáshoz címzett memorandumának szinte váteszi szavainak igazát: „Így a biztosító intézményből, amely elsősorban egészségügyi intézmény kellene hogy legyen, hatalmas üzem válik, amelyben a biztosított a megmunkálандó anyag, az orvos a munkagép és az adminisztráció az Úristen.” (Orvosi Hetilap 1927, 20. sz. 568. old.)

Verebély Tibor, karunk méltán világhíres egykori sebészprofesszora írja 1932-ben „Fenyegeti-e összeomlás az orvostudományt” című cikkében: „A tudomány vára azonban meg nem inoghat, bármit hozzon a jövő.” ... „De hogy igazi orvosok a szó nemes, patinás értelmében csakis akkor lesznek, ha tudásukat szilárd alapokra fektetik, ha tanulnak, ha holtig tanulnak, arról biztosíthatom. S megjósolhatom azt is, hogy ha majd elül a mai harci zaj, Önök közül is azok fogják helyüket megállani, akik a tudást tekintették a mi egyetlen méltó fegyverünknek.” (Orvosi Hetilap, 1932, 26. sz. 592-594. old.)

Ha Verebély tanár egyéni stratégiát céloz meg, akkor Melly József, a közegészség-tan későbbi tanára ugyanezen évben, tehát 1932-ben közös cselekvési programot fogalmaz „A magyar közegészségügy lebontása” című cikkében: „Valami tragicum rejlik abban is, hogy a magyar orvosi rendet gazdasági válságunk kritikus óráiban onnan fenyegeti a veszély (ti. a felelős minisztériumból), ahonnan eddigi becsületes és önzetlen munkájáért joggal várt segítséget. A nagy szükség az ajtón dörömböl, mert szívós kezek bontogatják a magyar közegészségügy ötvenhat esztendőn át nagy nehézségek között felrakott épületét. Az ilyen nagy veszedelem idején minden vezérnek és minden közkatonának össze kell fogni, mert sajnos súlyos feladat meggyőzni a magyar közvéleményt arról az igazságról, hogy takarékoskodni talán mindenütt lehet, csak ott nem, ahol az élő és eljövendő magyar generációk sorsáról van szó.” (Orvosi Hetilap, 1932, 13. sz. 284-287. old.)

Azt szeretném sugallni, hogy ismerve a jövő várható gondjait, legyenek arra felkészülve, és a szűk

szakmai tevékenységen túl legyenek teljesértékű, értelmiségi és vezető, meghatározó egyéniségei a jövő alakitásának a gondjaikra bízott népesség sorsának jobbításában. Merítsenek erőt Kölcsey Ferenc biztatásából: „Én sok kedvetlen csalatkozás után megtanultam, hogy valamely szép remény egyszerű vagy kétszeri, sokszor éppen számtalanszori nem teljesedése miatt sem kell kétségbeesni. A magot elvetjük, s kikél, de fűben eltapodtatik; ismét vetünk, s nemcsak kikél, de fejet hány, s már-már érik, már-már sarló alá dől, midőn felleg támad, s a jég elveri. A kislelkű ember összeharapja ajkait, kezeit egymásba ölti, kétségbeesik, többet nem vet s nem is arat soha. De a lankadatlan férfiú kezdeni s százszor újra kezdeni nem fáradt el; s ha mégsem boldogult, unokájának is meghagyja, hogy merényt merény után kezdjen; s íme egyszer eljön az idő, a mag kikél, nő, megérik, s gazdag aratással örvendeztet. Való, a kezdő már sírban hever, de mi az? Ha az emberiség egészéért kell munkálkodni: ez az egész nem halandó.” (Kölcsey Ferenc Országgyűlési napló, 1833. április 24.-május 3. Összes művei, II., 526-527.)

Legyenek tehát felvértezve a belső meggyőződések alapuló morális tisztasággal és szilárdsággal, mely sarkköve az áldozatos, szolgálatot teljesítő irgalmas orvosi ténykedésnek. Legyenek nemzetük felelős tagjai és szolgálói hazájuknak.

Ennek a kis, balsorstól sokszorosán tépett országnak szinte egyetlen, Isten adta „természeti” kincse a szürkeállomány. Legyenek nagyon büszkék arra, hogy ennek nem kis arányban meghatározó részei lehetnek, ha minden tudásukat és képességüket a jóra fordítják.

Véssék jól emlékeztükbe Eötvös József szavait, melyet tanáraik útravalónak tudnak adni: „Oh, az emberi nem el fogja érni magas célját! – Századok fognak múlni, s ivadék eltűnni küzködés között, de a

napnak jóni kell, melyben nemünk hivatását betölté, melyben a jó győzni fog a világon; a mi hivatásunk elhínteni magvát, homlokunk izzadságával termékenyíteni földjét, szívünk forró vágyaival érlelni cseméteit; végzetünk: küzködni, kívánni, reményleni; s habár az ígért földet nem érhattük el, legalább messzünnen láttuk áldott határait, legalább szemünket legeltettük szép táján, s haldokló Mózeszt éreztük, hogy azon Josuát, ki ott egykor győzni fog, mi vezetjük a csatamezőre, mi ruháztuk fel fegyvereivel. Oh, s ki tudja, nem állunk-e már közel e boldog órához? Nehéz a kor, melyben élünk, forró egünkön terhes fellegek tornyosulnak, s az ember lankadtan, remegve a közelgő véstől, halad örmöten ösvényein; de ha a nap legforróbb, s a vetés föld felé hajolva már alig bírhatja kalászeit, nem közel-e éppen akkor az aratás? Reméljete ifjak!” (Eötvös József A karthausi. Az L. fejezet vége. [Eötvös e regénye az általa szerkesztett Budapest Árvízkönyv (1839–1941) első, harmadik és ötödik kötetében jelent meg. Szemelvényünk az V. kötet 356-336. oldalánál.]

Tegyenek meg mindent „nemünk hivatásának betöltése és a jó győzelme” érdekében, hiszen talán ez lehet záloga minden személyes tervük és majdnem minden közös célunk valóra váltásának, s próbáljanak meg méltók lenni sok-sok elődjükhöz, kik egyetemükről kikerülve hozzájárultak az emberiség helyzetének jobbításához.

Kívánom, hogy életpályájuk során minden nemes tervük teljesüljön, kívánom, hogy lelki békében, hasznosan és nagy megbecsülésben töltsék be hivatásukat!

Menjenek békével, Isten áldja Önöket!

Szollár Lajos dr.  
a Kórélettan tanára,  
a Kar ezidő szerinti dékánja

## Funkcionális szemlélet a sebészetben. Balassa Emlékelőadás 2001\*

Meghatottan állok önök előtt, hogy eleget tegyek a rám rótt megtisztelő, de nehéz feladatnak, megemlékezni Balassa Jánosról, az önálló magyar sebészeti tudomány megteremtőjéről, és emlékének tisztelegve számot adni napjaink sebészetének helyzetéről, hacsak egy szeletet is bemutatva az előadó által választott, ismert és művelt terület példáján keresztül.

Meghatottságomat és aggályaimat a megemlékezés sikerességével kapcsolatban hatványozza az emlékelőadásokat tartó elődök névsora, akik között a magyar sebészet meghatározó nagyjai voltak. Felejt-

hetetlen mestereim – Littmann Imre, Imre József és Kulka Frigyes – valamint sok tekintetben példaképeim – Petri Gábor és kortársaink közül többen – bölcs gondolatait olvasva megrettentem: mit lehet újat, figyelemre méltót szólni még Balassa Jánosról. Szemben én sem tudom elmondani mély tiszteletemet, csodálatomat, mint az elődök, akik közül a sor elején állók még tanítványának, barátjának is vallhatták magukat. Egy gondolat végül is megnyugtató: én is mesteremnek vallhatom Balassa Jánost, hiszen az általa alapított magyar sebészeti iskola tanítványa vagyok.

Sokszor, sok megfogalmazásban hangzott már el: Balassa igazi példakép volt. A múlt példáiból, a jó példákból merítünk erőt a mához és a holnaphoz. A

\* A 2001. május 9-én megtartott emlékelőadás első, Balassa Jánosra emlékező része



1. ábra: Littmann Imre (1913–1984)



3. ábra: Kulka Frigyes (1925–1989)

helyes sebészi szemlélet kialakulásában jelentős szerepe van régmúlt nagyjainknak, de mindennapjaink tanulásában, gyakorlatában és küzdelmeiben meghatározó szerep juthat egy-egy aktuális vezetőnek és elismert kortársunknak is.

Balassa a mai sebész számára irigylésre méltó széles területen művelte a sebészet művészetét, kutatási és oktatási tevékenységét. Munkássága, közleményei alapján szakmájuk megteremtőjének és első művelőjének tekintik őt az érsebészek (gondoljanak az első carotis aneurysma miatt végzett műtétre), hólyagkő-eltávolító műtétei alapján az urológusok, a nőgyógyászok, hiszen eltávolított ovarialis cystát is, a szívsebészek az általa végzett szívburokcsapolások miatt, a traumatológus és ortopéd sebészek számtalan csontsebészeti műtéte alapján és különösen a plasztikai sebészek, hiszen a „Képző Sebészet” cí-

mű könyve nemzetközi elismerést hozott számára. Az aneszteziológusok is tudományuk első magyar művelőjének tisztelhetik: megdöbbentő, hogy néhány hónappal az amerikai első éternakrózis után Magyarországon elsőként ismertette és alkalmazta az eljárást. És Kudász professor úr Balassa emléklődadásából merítve: az első sikeres resuscitatio részletes és pontos leírása (1858!) Balassa tollából származik.

Balassa egy olyan korban működött, amikor már lehetett kutatni, új felfedezéseket tenni a sebészeknek is. Lehetőség volt haladó tudományos tanokat hirdetni, művelni, több iskola irányzatát összevetni, de ugyanakkor a tekintélyelvűség nagyon sokszor gátja volt a később magától értetődő elmélet vagy gyakorlat elterjedésének. Nagy szorgalommal és figyelemmel kísérte a tudományos híreket, az új gondolatokat. Ezen ismeretek és tapasztalatok kritikus tudományos elemzése és ugyanilyen gondos felkészülés-tervezés után látott csak neki egy-egy új műtét elvégzéséhez, vagy új gyógy mód bevezetéséhez. Ugyanezen biztos alapokon nyugvó tudás birtokában volt képes gyors döntésekre, s volt korának elismerten briliáns operátora. Az anatómiai, kórbonctani és élettani alapokon nyugvó tudás magabiztossá tette, ami a sebészetben nélkülözhetetlen, de a leírások szerint sohasem vált önteltté. Nem tudom, hogy ismerte e Maimonides tanácsát: „tanítsd a nyelvedet, hogy ki tudja mondani: nem tudom! és akkor te is tovább fogsz haladni”, de így cselekedett, s jó ha ezt mi is szemünk előtt tartjuk.

A lehetőségek, tehát irigylésre méltóak voltak. De a körülmények, amelyek között itt Magyarországon iskolát alapított, hihetetlenül rosszak. A 14 betegágyon, orvosi szoba és betegfogadó helységek nélkül, sötét műtővel működő sebészeti kórodára gondolok, ahová a ragyogó bécsi egyetemről pályázott és ahol kitartással végezte munkáját Balassa János. Az egészségügy helyzetére, a szűkös anyagi forrásokra vonatkozó mai panaszaink közepette el kell gondolkoznunk azon, hogy mit képes alkotni az em-



2. ábra: Imre József (1930–1980)

beri akarat, kitartás, a hivatáshoz és a hazához való hűség rossz körülmények között is.

A tudomány művelése, a kutatás, mai szemmel nézve, egyszerűbb lehetett, hiszen elégséges volt a tünetek, tapasztalatok háttérben megkeresni azok anatómiai, élettani, kórélettani, illetve kórbonctani háttérét, és ezzel új felfedezés születhetett. Balassa János sok közleményét – mai szemmel – kazuisztikának véleményezhetnénk, de micsoda pontos, aprólékos megfigyelés, precíz leírás, az akkor még nem gyakori képi dokumentáció, és milyen hosszú, kitartó követés előzte meg ezen esetismertetések.

A mai szakirodalomban, a prioritásért való harc jegyében hányszor jelenik meg nem hiteles anyagból, felületesen megírt közlemény. A tudományt akkor is, most is lehet becsülettel, valóban a haladást szolgáló buzgalommal művelni és Balassa ezt tette. És ami még fontos, a tudományt nem l'art pour l'art művelte, mindig a gyakorlatból, a tapasztalásból indult, és oda tért vissza. Elve az volt: „a gyakorlat vegye szigorú latjára eleink hagyományát, szintűgy, mint az újabbnak minden szüleményét”. Ez is meg-szívlelendő jó tanács a mára is!

Balassa mint oktató valóban irigylésre méltó volt. 26 évesen már osztályvezető főorvos, 29 éves korától egyetemi tanár, tanszékvezető volt, és tagjává választotta a Magyar Tudományos Akadémia is. Így volt lehetséges, hogy 54 éves koráig, korai haláláig 37 „apostol” vallotta őt mesterének.

A mai képzés, óriási tudásanyag szükséges birtoklása nem is teszi lehetővé, hogy egy mester követése nyomán váljon az ifjú ember bármely szakma kiváló, kiemelkedő művelőjévé. Ma is fontosnak tartom azonban, hogy egy tapasztalt és arra alkalmas vezető, aki ezt olyan szívvel-lélekkel teszi, mint azt Balassa tette, utat mutasson, hogy segítse a fiatalat a veszélyes keresztelkedéseknél, vagy az új kutatások és közlemények útvesztőjében.

Nem felejttem Littmann Imre máig is érvényes bölcs szavait: édes fiam, angol nyelven is lehet butaságot mondani! És ugyanakkor Littmann Imre volt az, aki segített az első látásra érthetetlen újragondolásában, aki a hihetetlennek, megvalósíthatatlannak tűnő dolgokban a vállalkozó fiatal, a bátorító bölcs tudott lenni.

Alapelveket, meghatározó szemléletet általában ma is az első munkahely, az első mester ír az ifjú orvos, a fiatal sebész fejének és szívének még tiszta, érintetlen lapjára. Ezért fontos a jó egyetemi képzés és az első munkahely.

Nem azt akarom mondani, hogy egy mester tanait követve kell felnőnie a jövő szakembereinek, de azt igen, hogy néhány arra érdemes és alkalmas vezető irányítsa és kövesse a gondjaira bízottak fejlődését. Előrehaladásuk érdekében a megfelelő időben és a megfelelő helyre irányítsa őket, és akihez ez a fiatal fordulhat, szárnyaló, vagy éppen gondokkal terhelt periódusában.

Balassa munkásságának egyik legnagyobb érdeme, hogy nemcsak az empiria, pontos anatómiai ismeretek talaján nyugszik, hanem meglepően precíz élettani megfigyelések és modern kórélettani meg-gondolások, következtetések alapján dolgozta ki be-avatkozásait. Mint sebész azon elvhez ragaszkodott,

hogy meg kell tartani mindent, ami ép, és eltávolítani, ami kóros, a test épségéből amennyit csak lehet, meg kell menteni.

Első mesterem Littmann Imre (1. ábra) Balassa emlékelőadása témájául a *Physiologia* a szívsebészetben címet választotta. „... a szíven az anatómiai korrekció csak akkor lesz sikeres, ha az az élettani törvények maximális tiszteletben tartásával történik” mondta, de mindennapjaink gyakorlata is kötelezően a funkcionális szemléletre épült. Imre József (2. ábra) számtalanszor kifejtette, hogy a működés ismerete nélkül nem lehet jó sebészi eredményeket elérni a nyelőcsősebészetben sem. Kulka Frigyes (3. ábra) elismert interdiszciplináris szemléletében is ez volt a meghatározó és jellemző és megtanulhattuk, hogy a beteg, az operált beteg életminősége minden-nél fontosabb kell legyen.

Meggyőződésem, hogy a funkcionális szemléletre épülő gyógyítás meghatározó kell legyen a ma orvosa számára! Pályámon ezt igyekeztem megtanulni, képviselni és továbbadni!

Valahol azt olvastam „az orvoslás története harc, harc az életben maradásért és harc a világ megismeréséért”. Balassa János a saját életbenmaradásáért folytatott harcot fiatalon elvesztette, de a világ megismeréséért és a betegek életéért vívott harcot megnyerte. Ezért volt már saját korában is megbecsült, elismert ember, akinek operáló kezét – a haza bölcsé Deák Ferenc – fából megörökítette és akiről Arany János a következőket írta: „Szakjában messze földön páratlan, fáradhatatlan, utolsó percéig a szenvedő emberiség jótévedője volt.”

Ezért próbáljuk példáját követni mai sebészek is. Mert példaképekre szükség van. Különösen szükség van erre napjainkban. Kívánom, hogy a ma fiataljai is megtalálják azokat! Ezért hiszem, hogy nemcsak a kegyelet, hanem jelenünk és jövőnk jobbítása okán hajtunk fejet évente Balassa János előtt.

Hálás szívvel köszönöm Önöknek, hogy ma nekem adatott az a szép feladat, hogy rá emlékezzek. Engedjék meg, hogy az emlékezéssel szeretettel gondoljak szüleimre és arra a csodálatos családi légkörre, amiben felnőhettem. Köszönöm nekik, hogy lehetővé tették, orvos lettem. Ha egy ember életében kettő megadatik: olyan munkát végezhet, amit szeret és mind ezt nyugodt családi háttérrel teheti, mindent megkapott az égiektől!

Igazán szerencsés vagyok. Littmann Imre, Imre József és Kulka Frigyes személyében olyan példaképeim voltak, akik meghatározták szakmai életemet. Olyan – orvos és nem orvos – munkatársakkal dolgozhattam, akiknek külön-külön is köszönöm segítségüket. Jó érzéssel és szeretettel nézhetem azokat a volt és jelen munkatársaimat, akik ma már a magyar orvoslás, a magyar sebészet egy-egy vezető egyéniségeként állják meg helyüket.

És a család! Sok örömet és boldogságot nyújtó családban élhettem, élhetek. Ezért és mindenért, hogy eljuthattam a legnagyobb szakmai elismeréshez, a Balassa-emlékelőadás megtartásához, sok szeretettel feleségemnek mondok köszönetet!

Kiss János dr.



# Díszoklevél

## A Selye János Egyetemért Alapítvány

ezen díszoklevelet adományozza

## az ORVOSI HETILAP szerkesztőségének

köszönete és elismerése jeléül, hogy felismerte a Selye János Egyetemi Központ fontosságát a Szlovákiában élő nemzeti kisebbség életében, hogy anyagi, erkölcsi és szakmai támogatásával segítette képzési központunk működését, fejlődését. Hozzájárulásával a szlovákiai magyarság jövőjét, jobb és sikeresebb érvényesülését támogatta.

Komárom, 2003. szeptember 2.

Bauer Edit,  
a Selye János Egyetemért  
Alapítvány Kuratóriumának elnöke

Szabó Zoltán,  
a Selye János Egyetemért  
Alapítvány igazgatója

## A dohányzás ártalmai

**Az anya terhesség alatti dohányzása, valamint az anya és az újszülött hajának nikotin- és kotininkoncentrációja.** Jacqz-Aigrain, E. és mtsai (Department of Pediatric Pharmacology and Pharmacogenetics, Hospital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris, Franciaország): *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 2002, 109, 909-911.

A nikotin és fő anyagcsereterméke a kotinin a lepényen átjut, és a magzat hajából kimutatható. A szerzők 182 anya-újszülött páros hajából végeztek a vizsgálatokat. Az átlagos születési súly 3227 g volt. Szoros összefüggés volt a 3. trimeszterben szívott cigaretta mennyisége, valamint az anya és újszülött hajának nikotin- és kotininkoncentrációja között.

A kotinin a hajban akkumulálódik és felhasználható a hosszén tartó hatás becslésére, mivel a haj a terhesség utolsó 3-4 hónapjában növekszik. A kotinin átjut a placentán már a terhesség 7. hetében. A magzat érzékeny az idült toxikus hatásra. A lepény és a magzati szövetek károsodása a dohány toxikus összetevői és a kapcsolatos uteroplacentaris hypoxia hatására már a terhesség korai szakában kezdődik. Ezért a dohányzást már korán ajánlatos csökkenteni/elhagyni.

*Jakovovits Antal dr.*

## Extrapulmonalis tuberculosis

**Emlőtuberkulózis.** Kalac, N. és mtsai (Dursun, A. B.: Mebusevleri Ergin Sok 43/5 06580 Tandogan Ankara, Törökország): *Breast*, 2002, 11, 346-349.

A szerzők öt emlőtuberkulózisban szenvedő beteget mutattak be. A betegek életkora: 22, 63, 39, 26, 20 év volt. A tünetek fogadás, láz, izzadás, hátfájdalom, emlőduzzanat, -fájdalom-váladékozás. A beteg emlőkben káros képletet tapintottak, a hónalj

nyirokcsomók megnagyobbodtak, előfordult behúzódtó bimbó is. Röntgenfelvételen a tüdőhilus megnagyobbodott, hilusi nyirokcsomómeszesedést figyeltek meg. Mamográfiaival és ultrahanggal heterogén és echoszegény többszörös csomókat észleltek. A szövettani vizsgálatra kimetszett anyagokban sajtos, granulomás gyulladás volt kimutatható. A betegeket antituberkulotikus kezelésben részesítették. Az emlő- és torokváladék tuberkulózisbacilusmentes volt minden esetben.

Az emlőtuberkulózis ritka betegség. Elsősorban 20 és 50 év közötti, többször szült nőkben fordul elő, akik szoptattak. Minden esetben egyoldali és másodlagos a tüdőmegbetegedést követően. Leginkább a felső, külső kvadránsban jelentkezik. A góc fluktuálhat és felette rendszerint kemény szövet van. A nodularis alakot jellemzi, hogy körülírt, kerek vagy ovális, lassan növekszik. A diffúz formában az összefolyó góccok elsajtosodnak, vagy kifekélyesedhetnek. A sclerotizáló alakot jellemzi a fibrosis, főleg idősebb nők betegsége.

A kezelés kimetszés és antituberkulotikumok, hasonlóan mint tüdő-tuberkulózis esetén.

*Jakovovits Antal dr.*

## Fül-orr-gégészeti

**Neuronitis vestibularis.** Baloh, R. W. (Dept. of Neurology and Surgery (Head and Neck), UCLA School of Medicine, Los Angeles UCLA Dept. of Neurology, Box 951769, Los Angeles, USA CA 90095-1769. e-mail: rwbaloh@ucla.edu.): *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1027-1032.

A közlemény az orvosi gyakorlatban sokszor előforduló klinikai probléma, az akutan fellépő vertigo egyik jellegzetes képviselőjének, a neuronitis vestibularisnak klinikai képét, diagnózisát és differenciáldiagnosztikáját, valamint terápiáját ismerteti egy eset kapcsán.

Mihez kezdjen a gyakorló orvos a rendszerint igen elesett állapotú, veritékező, sápadt, heves forgó szédü-

lést és kifejezett hányingert vagy hányást panaszoló, jársképtelen beteggel? Első lépésben tisztázni kell, hogy valóban vertigóról – azaz vestibularis eredetű szédülésről – van-e szó, hiszen ilyenkor a betegnek mindig van spontán nystagmusa, ellentétben a nem vestibularis szédüléses-hányásos rosszulletekkel (pl. gastroenterológiai, kardiológiai, pszichiátriai stb. betegségek). Ezután el kell döntenünk, hogy a vertigo perifériás vagy centrális eredetű, mivel az akut vertigo egyes centrális formái (pl. cerebellaris vérzés vagy infarctus) életveszélyesek és azonnali beavatkozást igényelnek.

Perifériás eredetre utal a horizontorotatorikus spontán nystagmus, ha harmonikus tünetegyüttes áll fenn (a nystagmus iránya ellentétes a dőlés, ill. a félremutatás irányával), ha az ún. impulzusteszt során saccadicus szemmozgások észlelhetők az egyik oldalon, míg a beteg oldal irányában nem, ha hiányoznak a neurológiai tünetek, s az egyensúlyzavar nem annyira súlyos, hogy a beteg ne tudjon megállni a lábán.

Centrális eredet mellett szól a horizontális, vertikális vagy rotatoros, tekintésirányú nystagmus, diszharmonikus tünetegyüttes, ha a beteg képtelen állva maradni, valamint ha kísérő neurológiai tünetek állnak fenn. A továbbiakban a szerző ismerteti az akut, prológnált perifériás vertigo klinikai képét. A szédülés tipikusan órák alatt alakul ki, napokig súlyos fokú, majd intenzitása néhány hét alatt csökken. A betegséget valószínűleg a n. vestibularis vírusos eredetű, izolált gyulladása okozza. A közlemény ezután a neuronitis vestibularis diagnózisával és differenciáldiagnosztikájával foglalkozik.

A spontán nystagmus jellege, a pozitív impulzusteszt és a neurológiai tünetek hiánya alapján rendszerint biztosak lehetünk az egyoldali perifériás vestibulopathia diagnózisában, s ha rendelkezésre áll, electronystagmographiával igazolhatjuk az egyoldali vestibularis hypaesthesiát, bár ez nem mindenképpen szükséges. A jelen álláspont szerint nem javasolt vírusszerológiai vizsgálat vagy tenyésztés végzése sem.

A betegség differenciáldiagnosztikájában döntő, hogy neuronitis vestibularisban sohasem észlelhető hallás-

csökkenés. Amennyiben a korábban felsorolt tünetek mellett a beteg nagyothallást is panaszol, fel kell, hogy merüljön labyrinthitis, labyrinthinfarctus, perilymphafistula és Menière-betegség is, bár ez utóbbiban a rohamok ritkán tartanak 4–5 óránál tovább. Agytörzsi infarctusban a fenti tüneteket neurológiai tünetek is kísérik; ilyenkor mindenképpen javasolt az MR-vizsgálat, valamint ha stroke-ra predisponált betegnél hirtelen lépnek fel a tünetek, vagy ha a vertigót súlyos, újonnan fellépett fejfájás kíséri.

A neuronitis vestibularis patofiziológiája ismeretlen, tüneti terápiát alkalmazunk. Az akut vertigo tüneteinek enyhítésére elsősorban antihisztaminokat, antikolinerg és antidopaminerg szereket, valamint a  $\gamma$ -aminovajsav hatását fokozó szereket használunk, akut szakban intramuscularisan vagy intravénásan. Az adott gyógyszerek hatása dóziszfüggő, így ha a hatás nem kielégítő, emelhetjük az adagot. A szerző táblázatban ismerteti az alkalmazott szerek adagját és feltételezett hatásmechanizmusukat. Felhívja a figyelmet a gyógyszerek potenciális szedatív hatására, valamint a lehetséges interakciókra is. Részletesen kitér a vestibularis kompenzációt elősegítő különböző típusú gyakorlatokra is, melyek lehetőleg korábbi megkezdését javasolja a minél gyorsabb és tökéletesebb gyógyulás érdekében.

A közlemény röviden foglalkozik az optimális kezelés kérdésével vestibularis neuronitisben. Mivel a betegség okaként rendszerint vírusfertőzést feltételeznek, szóba jön a kombinált antivirális (pl. acyclovir) és kortikoszteroid terápia, azonban egyelőre még kevés a rendelkezésre álló adat ahhoz, hogy határozottan állást lehessen foglalni. A következtetések és ajánlások részben a szerző összegzi korábbi megállapításait. A neuronitis vestibularis diagnózisa az anamnézisben szereplő spontán, prolongált vertigón, az egyoldali perifériás vestibulopathiát igazoló fizikális vizsgálaton és az egyéb neurológiai tünetek hiányán alapszik. A továbbiakban a szerző ismerteti az adott esetben javasolt – a vertigo és hányinger tüneteinek elnyomását célzó – kezelést, majd a vestibularis gyakorlatok időzítésére és jellegére vonatkozó javaslatait. Ami a kortikoszteroid és antivirális szerek adását illeti: mivel szerző véleménye szerint nem kellőképpen megalapozott alkalmazásuk, egyelőre tüneti kezelést és a későbbiekben vestibularis tornát javasol, míg nem áll rendelkezésre kielégítő mennyiségű tapasztalat.

[Ref.: Bár a közlemény megemlíti, azonban nem kap kellő hangsúlyt az akut

*labyrinthitis által okozott akut perifériás vertigo, melynek hátterében az esetek nagy részében idült középfülgyulladás eredetű gennyos labyrinthitis áll. Ha a beteg halláscsökkenést és fülzúgást panaszol a szédülés és hányinger mellett, gondolni kell szövődményes krónikus otitisre is, mely sürgős műtét indikációját képezi! Ami a betegség terápiáját illeti, a közleményben említettekén kívül a szédülés csökkentésére, valamint a centrális kompenzáció kialakulási idejének csökkentésére a hazai gyakorlatban jól bevált a korai szakban néhány napig adott piracetam infúzió.]*

Kustel Marianna dr.

## Intenzív betegellátás

**Az EKG felhasználása AMI esetén.** Zimetbaum, P. J. és Josephson, M. E. (Cardiovascular Division Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, 1 Deaconess Rd., Boston MA 02215, USA): N. Engl. J. Med., 2003, 348, 933-940.

Az EKG – nevezetesen az ST-szakaszok – precíz elemzése alapvető segítséget nyújt az AMI diagnózisában, lehetővé teszi az infarctust okozó artéria azonosítását, az érintett myocardium nagyságának felmérését, s ennek segítségével jelzi a revascularisatio sürgősségét. A reperfusió kezelésének eredménye is lemérhető az EKG-n, nevezetesen a kiserek vérátáramlása, ami prognosztikus értékű.

Az új vezetési zavarok és ritmuszavarok diagnosztikájában is döntő az EKG, aminek fontos szerepe van a rövid és hosszú távú kimenetelben.

**Inferior AMI:** ST-szakasz eleváció III > ST-eleváció II jobb coronaria elzáródás. Ha ehhez még ST V<sub>1</sub> és/vagy ST V<sub>4</sub> R eleváció járul, akkor az a jobb coronaria proximális elzáródását és a jobb kamra infarctusát jelzi. ST-eleváció II > ST-eleváció I, aVL, V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> és ST-depresszió, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> és V<sub>3</sub>-ban a circumflexa elzáródását jelzi.

**Anterior AMI:** ST-eleváció V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, ha V<sub>1</sub>-ben > 2,5 mm és vagy jobb Tawara-szár-blokk látható Q-hullámmal, az a LAD proximális elzáródását jelzi. Ugyancsak a LAD proximális elzáródását jelezheti az is, ha a V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> ST-elevációhoz II, III és aVF ST-depresszió (> 1 mm) járul.

ST-eleváció a V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>-ban a LAD elzáródását jelzi az első diagonális ág leadása után.

Ha a V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>-ban ST-elevációhoz a II-III- a VF < 1 mm ST-depresszió vagy ST-eleváció társul, az a LAD distalis elzáródását jelzi.

Bal Tawara-szár-blokk esetén az infarctus indikátora az ST-szakasz változása. ST-depresszió > 1 mm V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> vagy V<sub>3</sub>, vagy II-III, vagy a VF-ben és > 1 mm ST-eleváció V<sub>5</sub>-ben, valamint az R-vektorral discordans, nagyobb, mint 5 mm-es ST-változás myocardialis infarctust jelez bal Tawara-szár-blokk jelenlétében.

A reperfusio EKG-jelei: Az infarctus terápiajának sikerét a reperfusio jelzi. Ennek kiváló és megbízható markere az ST-eleváció 90 percen belül legalább 70%-os csökkenése a reperfusió terápia után a maximális ST-elevációs elvezetésben és a T-hullám 4 órán belüli inverziója. Ha ezek a fibrinolysis után elmaradnak, rescue PCI indokolt.

A vezetési zavaroknak AMI-ban rossz a prognózisa. A reperfusió terápia bevezetése óta számuk csökkent, de a hozzájuk kapcsolódó morbiditás és mortalitás változatlan maradt. Az ingerképzési, ill. vezetési zavar jellege, ill. helye attól függ, hogy az elzáródott coronaria az ingerképző, ill. -vezető apparátus mely részét látja el.

**Inferior AMI:** A vezetési zavarok vagy azonnal, vagy órák, napok múlva is felléphetnek. A koraiak megszűnhetnek 24 órán belül, s jól reagálnak atropinra, mivel okuk a megnövekedett vagustónus. A később fellépő blokkok progrediálhatnak, de 5–14 nap alatt fokozatosan megszűnhetnek. A késői vezetési zavarok jól reagálnak aminophyllinre, de atropinra nem.

Anterior AMI-ban a vezetési zavarok az intramyocardialis vezetőrendszer necrosis miatt jönnek létre. Általában a LAD proximális elzáródása okozza, és septalis necrosis következménye.

Az AV-átvezetés megnyúlása anterior AMI-ban a vezetőrendszer AV-csomó alatti részének károsodása miatt jön létre, és gyakran jár együtt a QRS jobb Tawara-szár-blokk mintájú kiszélesedésével.

A II°-ú AV-blokk anterior AMI-ban általában Mobitz II típusú, és a His Purkinje rendszer károsodása miatt jön létre. A septum kiterjedt necrosis III°-ú AV blokkot hoz létre, és az első 24 órában hirtelen lép fel, de majdnem mindig jobb Tawara-szár-blokk kialakulása előzi meg.

Kialakulhat jobb Tawara-szár-blokk bal anterior, vagy ritkábban bal posterior hemiblokkal szövődve. Ebben az esetben a teljes AV-blokk felléptének valószínűsége több mint 30%. Ez még magasabb, ha a PQ-távolság is megnyúlik. Ilyenkor ideiglenes PM-t kell bevezetni. Anterior AMI esetén váltakozó jobb és bal Ta-



wara-szár-blokk esetén is szükséges az ideiglenes PM.

Az AMI során fellépő tachyarrhythmiai a reperfusio, a megváltozott autonóm tónus vagy a hemodinamikai instabilitás következtében lépnek fel. A pitvarfibrilláció rossz prognózis jele, függetlenül az infarctus helyétől. A kamrai extrasystolék gyakoriak, de kezelésük nem szükséges. Az AMI kezdetén fellépő kamrafibrilláció az ischaemia következménye, a 2–3. héten fellépő progrediáló pumpafunkció-elégtelenség jele. Ez a reperfusio elmaradásának következménye, és ilyenkor a sürgős coronarographia indokolt.

Az AMI-s betegek kezelésének irányítását segítő és a betegség kimenetének prognosztizálására alkalmas adatok nyerhetők az EKG elemzésével. A proximális coronarioocclusiók EKG-markereinek segítségével kiválaszthatók azon betegek, akiknél a korai invazív stratégia indokolt.

Az ST-szakasz-változások mértéke egy egyszerű és jelentős prediktora a kamrafunkciónak, és így a prognózisnak is.

A vezetési zavarok pontos felismerése, amit a különböző lokalizációjú myocardialis infarctusok okoznak, alapvető feltétele ezen elváltozások megfelelő kezelésének.

*Medgyesy Miklós dr.*

## Klinikai farmakológia

**A glutationrendszer a humán gastrointestinalis traktusban.** Morgenstern, I., Kirch, W. (Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2003, 128, 507-511.

A glutation  $\gamma$ -glutaminsavból, ciszteinnél és glicinből álló tripeptid, könnyen oxidálódik, és két hidrogénatom leadásával diszulfidot képez. A reakciónak nagy jelentősége van a redukált és oxidált forma egyensúlyában, valamint az intracelluláris redoxpotenciálban. Ezenkívül szerepe van különböző hormonok és aminosavak transzportjában, továbbá a sejtek védelmében reaktív oxigén-származékoktól, gyógyszerektől és nehézfémionoktól. Elsősorban a máj és a vese szintetizálja, és a keringés révén kerül a különböző szervekbe.

Különböző anyagok konjugációja glutationnal fontos méregtelenítő effektus több kémiai karcinogénnél és mutagénnél pl. aflatoxin B1, benzidin

és demetil-nitrozamin esetében. A konjugáló reakcióval felhasznált glutation ezután újabb szintézissel pótlódik.

A glutation-anyagcserét a közlemény sematikus ábrán mutatja be. A glutation *S*-transzferáz (GST) elektrofil szubsztanciák biotranszformációjában lényeges enzim, viszont toxikus és karcinogén potenciálja is van. A biotranszformáció két fázisban történik: az I. fázis reakcióiban a hidrofób, elektrofil szubsztátum oxidáció, redukció v. hidrolízis következtében változik, míg a II. fázisban testazonos szubsztanciához kapcsolódik. GST esetében ez tripeptid glutationnal azonos. Az így keletkezett anyagcseretermékek aztán a megfelelő transzportrendszerekkel a szervezetből eliminálódnak.

A GST a sejten membránhoz kötött és a cytosolban szabad formában van jelen. Struktúrája, biokémiai és katalitikus sajátosságai révén négy izoenzim osztályba sorolható: GSTA, GSTM, GSTP és GSTT. Az egyes osztályokon belül különféle számú izoforma is van (alegység) a primer struktúrára minimális elváltozásaival; ide tartozik a GSTA1 és GSTA2, melyek funkcionális dimer fehérje struktúrát képeznek, homo- v. heterodimer formájában. A gastrointestinalis traktusban az alaphalmaz a GSTP, ami kb. 70%-ban felelős az egész GST-aktivitásért.

A GST biológiai szabályozása és expressziója komplex folyamat, életkori, nemi, szöveti, species és tumorspecifikus mintázata van. A szerzők munkacsoportja eddig nem közölt vizsgálatokban kimutatta, hogy a GST-aktivitás és -koncentráció a colon nyálkahártyában a két nemből jelentősen eltér egymástól. A GST izoenzimekben észlelt különbség elsősorban gyógyszerek, különösen citosztatikumok metabolizmusában fontos. Fokozott GST-aktivitás csökkent karcinómazsírással jár együtt.

A GST aktivitása, izoenzimjeinek expressziója lényegesen különbözik egymástól a proximális (gyomor, duodenum és vékonybél) és distalis (colon) bélszakaszokban. Míg a duodenum-nyálkahártya elsősorban GSTA-t exprimál, addig a colonban a GSTP az alap enzim. A GST izoenzim szubsztátumspecifitása alapján ez a toxikus vegyületekkel szembeni különböző érzékenységgel jár együtt a különböző bélszakaszokban. Ha összehasonlítják a GSTA és GSTP koncentrációt a felső és az alsó gastrointestinalis traktusban, úgy a gyomor antriumában és a duodenumban a koncentráció kb. 4–5-szöröse a colonban található. Saját vizsgálataik ezt azonban nem igazolták. A GST-aktivitás több, mint 50%-os csökkenése észlelhető a vékony- és vastagbél közötti

átmeneti szakaszon. A GST-aktivitás kifejezetten csökkent a distalis colonsegmentumokban (colon transversum, sigmoideum, rectum), amit a közlemény 2. ábrájában oszlopdiagramban ábrázolnak. A biotranszformáló enzimek aktivitáscsökkenésének lehetséges oka a szubsztátumok, ill. indukált szubsztanciák csökkenése a bélműködés következtében, amit a bakteriális flóra és fermentációs termékei befolyásolhatnak. E folyamat következménye lehetne bizonyos gyomor-bél betegségek gyakoribb előfordulása a bal colonflexura alatti szakaszon. Hasonló a helyzet colorectalis carcinomában és a colon jóindulatú polypusaiban. A colon rosszindulatú tumorai 60%-ban a rectosigmoidalis szakaszon fordulnak elő; ezzel szemben a vékonybél tumorok GST-aktivitása 3–5-ször nagyobb, mint a colonnyálkahártyájé.

A különféle táplálkozási szokásoknak ugyancsak szerepük van különböző gastrointestinalis betegségek patogenezisében. Régóta ismert, hogy gyümölcsök, főzélékek, ballaszt-, és rostokban gazdag élelmiszerek a colorectalis carcinoma rizikóját csökkentik. A főzélékek és gyümölcsök igen sok anyagot tartalmaznak, pl. indolok, fenolok, E- és C-vitamin, valamint izotiocianát, melyek gátolják a carcinogenezist. Ezeknek az anyagoknak a hatásmechanizmusa a méregtelenítő enzimrendszerek stimulálásával a citoprotektív effektusban hasonló a GST-hez. Több vizsgálatban sikerült a GST-aktivitás és GSTA-, GSTP-koncentráció emelkedését kimutatni állatkísérletekben a táplálék nagyobb flavonoid-, izotiocianát- és vitamintartalmával összefüggésben. Sulforafan és brasszin nagyobb koncentrációban pl. brokkoliban és karfiolban fordulnak elő, és potens induktorai a II. fázisú enzimeknek (sulforafan). A sok karfiol növeli emberben a GSTA-koncentrációt. Saját vizsgálatokkal igazolták a GSTA és GSTP, valamint GSTT1 indukcióját a duodenumban és a gyomorban főzélékben és gyümölcsben gazdag táplálék hatására.

A GST egyes izoenzimeivel kapcsolatban ismeretes genetikai polimorfizmus. Mivel minden GST-alelnek meghatározott szubsztátumspecifitása van, egyes izoenzim hiányzó expressziója szűkíti a szervezet toleranciáját toxikus és karcinogén anyagokkal szemben.

A különféle gyomor-bél betegségek genetikai polimorfizmusát az irodalomban ellentétesen értékelik. Így pl. colorectalis cc-ban és benignus colonadenomában GSTM1- és GSTT1-0 fenotípus gyakoribb előfordulását közöl-

ték, mások viszont ezt nem igazolták, ami nem meglepő, tekintettel arra, hogy a folyamat patogenezisében több tényezőnek van szerepe. Az intracelluláris detoxikálásban egyéb enzimszisztemeknek is szerepük van, ilyen pl. a citokrom rendszer. Egyik vizsgálatban kiderült, hogy az X-kromoszómához kötött recesszív agmaglobulinaemiában (XLA) a GST-aktivitás a colonnyálkahártyában nagyon alacsony és a carcinomazíró akár 30-szoros. A tumorszövetben (adenocarcinoma) sikerült pl. emelkedett GSTP-koncentrációt kimutatni. Elképzelhető, hogy a tumorban a malignus transzformáció során túl- (over-) expresszió következik be, aminek következtében növekszik a rezisztencia citosztatikumokkal szemben, mivel a GSTP-nek jelentős szerepe van egyes citosztatikumok metabolizmusában.

Többben kimutatták, hogy idült gyulladási bélbetegségekben (M. Crohn, colitis ulcerosa) GSTM1-deficit esetén a körlefolys súlyosabb (ezért korábbi és gyakoribb sebészeti beavatkozások szükségesek).

Az irodalomból ismert, hogy a glutationkoncentráció különböző emberi szervekben igen sok betegségben alacsony, pl. reumatoid arthritisben, alkoholos és nem alkoholos májcirrhosisban, vírusbetegségekben (pl. HIV). Kóros májfunkció alkalmával csökkent a glutationszintézis, így a GSH-koncentráció a gastrointestinalis traktus nyálkahártyájában. Állatkísérletek is alátámasztják, hogy májcirrhosis és portális hipertensio, valamint oxidatív stressz okozza a csökkent glutationkoncentrációt.

Helicobacter pylori pozitív betegekben a GSTA-koncentráció csökkent, és sikeres eradikálás után a GST-aktivitás emelkedik. Ezek a vizsgálatok alátámasztják, hogy a gyomor nyálkahártya fokozott oxidatív stressz reakciója felelős a H. pylori ulcerogén effektusáért.

Az inverz korreláció a glutation-S-transzferáz-aktivitás és a tumorincidencia között a gastrointestinalis traktusban aláhúzza ennek az enzimnek a jelentőségét.

Bán András dr.

## Perinatalis kérdések

**A Down-szindróma praenatalis kórisméjének előnyben részesítése a 35 éves kor ésszerű küszöbérték?** Grobman W. A. és mtsai (333 East Superior St., Suite 410, Chicago, IL 60611, USA): Prenat. Diagn., 2002, 22, 1195-1200.

Jelenleg a Down-szindróma praenatalis diagnózisára a magzatbóly-mintavétel vagy az amniocentesis használatos. Mindkettő pontos kórismét nyújt, de a normális terhesség megszakadását is maga után vonhatja. Egyiket sem ajánlják fel rutinszerűen minden terhesnek. A tradícionális gyakorlat szerint a 35 éves kort betöltötteknek ajánlják fel a diagnosztikus tesztet, az ennél fiatalabbnak a 2. trimeszterben a vérből végzett szűrőtesztet, bár az a Down-szindrómás magzatok 40%-át nem mutatja ki. A 35 éves küszöbérték megbízható volta vitatható. Az amniocentesis, amivel valószínűsíthető a Down-szindróma, túlszárnyalja az eljárással kapcsolatos vetélés potenciális veszélyét.

A szerzők 1999. augusztus és 2000. április között 186 asszonyt kérdeztek ki. Közülük 99 (53%) a Down-szindrómás magzat világrahozatalára fokozottan veszélyeztetett volt az életkora vagy a hármasszűrőjelzés kritériuma szerint. 149 asszony azt válaszolta, hogy megfontolná a praenatalis diagnosztikai tesztet. Egy asszony nem tudott akkor választ adni. Amikor azt kérdezték, hogy megszakítaná-e a terhességét Down-szindrómás magzat esetén: nyolcan nem határoztak és 110 (59%) asszony igennel válaszolt. Akik előnybe helyezték a vetélést a Down-szindrómás magzat kihordása helyett, kívánták a praenatalis invazív diagnózist. Azok az asszonyok, akik vállalták volna egy Down-szindrómás magzat megszületését, jelentősen kevesebben voltak, mint akik készek lettek volna a terhesség megszakítására.

A szerzők vizsgálatai megvilágítják a viszonyt a praenatalis diagnózist kérők és a beteg magzatok elvetését szorgalmazók között. A praenatalis diagnózist kívánók előnyben részesítik a kóros magzat esetén a terhesség megszakítását. A terhesség megszakításának elhatározása a Down-szindrómás magzat világrahozatalával szembeni ellenérzést tükrözi.

[Ref.: Néhány évvel ezelőtt a magyar televízió vetítette a sokak által nézett, Dallas című filmsorozatot. Akkor szinte hihetlenül hangzott, hogy az egyik szereplőnek tudomása volt ugyan, hogy Down-szindrómás magzatot visel, mégis a terhességét ki kívánta hordani és kesergett, amikor egy baleset folytán a terhessége megszakadt. A fenti közlemény bizonyítja, hogy ha kevesen is, de vannak ilyenek. Down-szindrómás magzat esetén gondolni kell arra, hogy a beteg egyén túlélheti a szülőköt, így a magatehetetlen beteg ellátása a rokonok, de még inkább a társadalom terhe lesz. Logikusnak látszik, hogy akik a Down-szindrómás magzatot is haj-

landók kihordani, azoknak az elhatározását a szűrővizsgálat eredménye nem befolyásolja, ezért nem is öhajítják a szűrést.]

Jakovovits Antal dr.

## Óriási magzati májhaemangioma.

Pott Bartsch, E. M. és mtsai (Albense C. T.: The Fetal Treatment Center, 513 Parnassus Avenue, Room HSW-1601, San Francisco, CA 94143-0570, USA): Fetal Diagn. Ther., 2003, 18, 59-64.

A 14 éves, először terhest a 29. héten vizsgálták a magzat hasi daganata miatt, amit a beküldő két héttel előbb észlelt. Hasi ultrahanggal a gyomor alatt 5,3 cm átmérőjű szolid képletet találtak, ami néhány cystát és kis pontszerű meszesedést tartalmazott. Színkódolt Doppler-készülékkel vizsgálva a daganat erősen erezett volt. A terhesség 32. hetében a tumor 8,3 cm-re nőtt, majd 2 héttel később már 10,9 cm volt a legnagyobb átmérője. A cardiomegalia, polyhydramnion és placentomegalia miatt a 34. héten császármetszéssel hozták világra a 2990 g súlyú vérszegény fiút. Az újszülöttnek disszeminált intravasculáris coagulopathiája fejlődött ki 24 órán belül. Az érdaganat a máj bal lebenyéből indult ki, áterjedt a ligamentum falciformen és lefelé a medencébe nyúlt. A daganatot a megnagyobbodott bal vena hepatica látta el. A daganatos máj bal lebenyét eltávolították. A tumorban kiterjedt vérzések a cavernás érfalak repedését figyelték meg. A haemangioma cavernosus típusú, kevés capillaris részvétellel. A haemangiómában arteriovenosus shunt volt, ami a pangásos szívelégtelenséget okozhatta. A beteg meggyógyult.

Az óriási magzati májhaemangioma hajlamos a nem immun hydrops foetalis és szívelégtelenség előidézésére a cardiovascularis megterhelés következtében. Az esetek több mint felében hydrops fejlődött ki, amelynek halálhozása meghaladta az esetek felét. A beteg magzatokat ultrahanggal ellenőrizni kell és világra hozni, mielőtt a hydrops kifejlődne.

Jakovovits Antal dr.

## Vallecularis cysta antenatalis kórisméje és kezelése.

Cuillier, F. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Felix Guyon Hospital, rue de Topazes, 97400 Saint Denis, Reunion Sziget, Franciaország): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002, 20, 623-626.

A 22 éves, másodszor terhelt a 28. héten küldték a szerzők intézetébe. Ultrahanggal echoszegény 35 × 30 mm nagyságú képletet láttak a nyelv alatt és mögött. A daganat széle határozott volt és a nyelvgyökhez tapadt, de a gégtől függetlenül látszott. A gyengén telt gyomor és a polyhydrámmion nyelési nehézségre utalt. A cysta a nyelőcsövet részben elzárta. A 28. és 32. héten amniocentesist végeztek. A sublingualis tömlő nagysága nem változott. A 33. héten császármetszéssel hozták világra az 1850 g-os lányt. A képlet az egész szájüreget kitöltötte. 14 napig nagy nyomással oxigént adtak. A 10. napon a cysta marsupialisációját végezték. A 6. napon respirációs distresszt és hathetes korban multicystás periventricularis leukomaláciát állapítottak meg. A beteget 38 napon korábban bocsátották haza. A neurológiai prognózis bizonytalan.

A vallicularis cysták ritka, könnyen felismerhető felső légúti obstrukciót és halált okozó elváltozások. A legjobb kezelési mód a marsupialisatio, ami jól gyógyul.

Jakobovits Antal dr.

## Sportorvostan

**Edzés és a szív védelme.** Powers, S. K. és mtsai (Center for Exercise Science, Univ. of Florida, Gainesville, FL 32611, USA. e-mail: spowers@hhp.ufl.edu): *Current Opinion in Cardiology*, 2002, 17, 495.

A fizikai aktivitás egyrésztől csökkenti a cardiovascularis rizikótényezőket, másrészt direkt érhatással védi a szívet. A két hatásmód humán megfigyelésekben nem különíthető el. Az érhatások az ischaemia-reperfúziós kísérletes módszerekkel vizsgálhatók.

Az edzés védőhatása az adagtól függ, a heti 500–3500 kcal aktivitás tartományban ez egyértelműen kiderült. Az intenzitás szerepe is egyértelmű: a 6 MET feletti aktivitás lényegesen hatásosabb, mint a mérsékelt.

A hypertonia kifejlődésének megelőzésében és a magas vérnyomás csökkentésében a testmozgás szerepe igazolt. A helyi és a centrálisán vezérelt vérátáramlás, a baroreceptorérzékenység megváltozása az eddig megismert mechanizmus. Az edzés javítja a cukor átjutását a sejtmembránon és csökkenti a glikogénolízist. Önmagában kevésbé, de diétával párosítva jelentős testsúlyfelesleg-leadást eredményez. A vérlipidszinteket kedvező-

en változtatja meg: egy metaanalízis szerint az összkoleszterin 6,3%-kal, az LDL-koleszterin 10,1%-kal csökkent, a HDL 5%-kal emelkedett a rendszeres testmozgásban részt vevőkön. A dóziszfüggés a heti 1200–2200 kcal mozgástartományban jól követhető.

Az endothel működése részt vesz az értónus és a thrombocytá-összecsapódás szabályozásában a nitrogén-oxid-szintetáz aktivitásának változása révén, amelyet az edzés stimulál. A fibrinolitikus rendszerre is hat az edzés: néhány hónap után 13%-kal csökken a fibrinogénszint, 39%-kal nő a szöveti plazminogén aktivátor és 58%-kal csökken a plazminogéninhibitor-1, 52%-kal csökken a thrombocytáaggregáció.

Az ischaemia-reperfúzió modell (IR) a patkányokon egyértelműen igazolja, hogy az edzett szívizom sokkal ellenállóbb az IR-stresszel szemben. Az ischaemia következményei három fokozattal jellemezhetőek: az első 5 percben az arhythmiahajlam fokozódik, a folytatódó ischaemia a szívizom „ájulását” (stunning) váltja ki, amikor a kontrakciós erő fokozatosan gyengül, de az állapot még reverzibilis. A még hosszabb ischaemia irreverzibilis myocytahalálhoz, infarktushoz vezet. Az ischaemia kezdetekor felszaporodnak a szabad gyökök, a kalciumion, aktiválódnak a fehérjebontó enzimek, így a calpain, megváltozik a lipidmembránok működése. A repfúzió még fokozza a szabadgyök-termelődést, a kalciumtúlterhelést, a calpainaktivációt és aktiválja a fehérvérsejteket is. Az oxidatív stressz a külső héjukon szabad elektront viselő molekulák és molekulatöredékek – gyökök – reakcióba lépése. Ezek láncreakció-szerűen oxidálják a többszörösen telítetlen zsírsavláncot tartalmazó lipidmembránokat (lipidperoxidáció) és oxidálják a sejtek homeosztázisában nélkülözhetetlen fehérjéket, az erre érzékeny aminosavakon karbonilcsoport kialakításával. Az oxidatív károsodás számos funkciót ront: a mitokondrium és a sarcoplasmás reticulum működését, a myofibrillaris fehérjéket. A szabad kalciumion az ischaemia első perceitől kezdve egyre magasabb szintet ér el a szívizomsejtben, és a szabad gyökökkel együtt károsítja a Na-K-ATP-ázt, ezzel a nátrium ki-pumpálása csökken. Az oxidált glutation felszaporodása ugyan védeni próbálja az izmot a kalcium iránti érzékenység csökkentésével, de e nem enzimatisz védelmi rendszer kapacitása véges.

Az edzés már 3–5 nap után védi a (patkány) szívizmot az IR károsodás

ellen mind a rövid (5–20 perces), mind a 40–60 perces ischaemia körülményei között. Az edzés lehetséges hatása – nem jellemzően – a kollaterálisok felszaporodása a sokhónapos edzésperiódust követően. Másik lehetőség a hőszokproteinek fokozott keletkezése, amelyek közül a HSP72, de a HSP 90 és a 40 is felszaporodik az edzés során bizonyos körülmények között, ám mégsem magyarázva meg elegendően az edzés hatását. Az antioxidáns enzimek közül a Cu és Zn kofaktorral működő szuperoxid dismutáz a citoszolban, a Mn-SOD a mitokondriumban bontja az oxidáns gyököket. Ennek az aktivitása – ahogy más antioxidáns ágenseké is – nő az edzett izomban, azonban ez sem elegendő az edzés hatás ismeretére.

További ismeretszerzését világítja meg az edzés kétségtelenül védőhatásának mechanizmusát a szívre és az erekre, s e vizsgálatokban hasznos modell az IR vizsgálat.

[Ref.: Ugyanezen munkacsoport még újabb munkája (Edzés, antioxidánsok és HSP72: védelem a szívizom-ischaemia-reperfúzió károsodás ellen: *Free Radical Biology and Medicine*, 2003, 34, 800-809.) a patkányszívben az antioxidáns étkezéstől és az edzéstől egyaránt védelmet tapasztalt, e védőhatás egymástól függetlenül látszik, és kombinációjuk nem befolyásolja a hatás erejét.]

Apor Péter dr.

## Szerzett immundefektus (AIDS)

**Jobb HIV-vaccina utáni kutatás.** NEJM, 2003, 348, 643-644.

A humán immundeficiencia vírus alapvető sajátossága, hogy képes az immunrendszer megtevesztésére, ezért a rendkívüli erőfeszítések ellenére sem sikerült még hatékony oltóanyagot előállítani a fertőzéssel szemben. A legújabb megfigyelések magyarázatot adnak arra, hogy a vírus ellen képződő antitestek miért nem neutralizálják a HIV-t. A kötődéshez a CD4 sejtek felszínén található receptor és egy gazdaszövet eredetű molekula, a CCR5 koreceptor is szükséges. A vírus felszínén található glikoprotein 120 molekula oly mértékben flexibilis, hogy a neutralizáló ellenanyagok nagy része (az úgynevezett „impotens” antitestek) nem tudnak stabilan kötődni, azaz nem gátolják meg a CD4 sejtek fertőződését. Tehát hiába képződik nagyszámú ellenanyag, a fertőzést nem képes megakadályozni. Sajnos ez történt a VaxGen cég nem-

régiben előállított oltóanyagával is, mely egy monomer glikoprotein 120 molekulán alapul. Az oltóanyag, valószínűleg a gp120 flexibilis része miatt nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, azaz a klinikai vizsgálatok szerint csak az esetek 30%-ában volt képes a fertőzéseket meggátolni. Megoldás lehetne a gp120 felszínének megszilárdítása, így könnyebben kapcsolódhatnának a neutralizáló antitestek és megakadályoznák a CD4 sejtek fertőződését. Ha sikerülne a CD4 molekula kötőhelyeit megsokszorozni egy mesterséges antitesten, akkor például egy 12 domént tartalmazó ellenanyag 100-szor hatékonyabb lesz, mint egy önálló CD4 molekula. Az ilyen mesterséges, multimer, IgA vagy IgM típusú antitestek esetleg használhatóbbak lehetnek az oltóanyag kutatásban eddig használt ellenanyagoknál.

Az igazán hatékony, biztonságos és egyszerűen alkalmazható vakcina előállításáig úgy tűnik, még nagyon hosszú az út.

Szlávik János dr.

## Szexológia, szexuálpatólógia

**Az erekciós diszfunkció.** Lilly gyár 136. különnyomat. Fortschr. Med., 2003, 145, 57.

A komplex probléma gyógyszeres megoldása újabban lehetővé teszi a nemi kapcsolat normálissá válását. Az eddig használt készítmények hatásideje nagyon rövid volt. Az új foszodiészterázgátló hatása hosszú, így több idő áll rendelkezésre, az önértékelés megnő és feszültségmentessé válik a partnerkapcsolat, mégpedig azért is, mert a közösülést nem kell pontosan tervezni, lehet a gyógyszert akár étkezés és szeszital-fogyasztás után is bevenni, cukorbetegség és magas vérnyomás esetén is hatásos (75%). A találatok leggyakoribb mellékhatása a fejfájás (14%) és a diszpepszia (10%), de idővel ezek is csökkennek.

Cardiovascularis panaszok esetén is kedvező hatású, hisz az endothelre hat. Ha a szert szexuális diszfunkció miatt rendeljük, a keringés állapotára is legyünk tekintettel, a lehető legkisebb adagban kezdjük használni.

Aszódi Imre dr.

**Hatásos-e a ginseng?** Ernst, E. Fortschr. Med., 2003, 145, 26.

A szerző egy koreai cikket referál, ami azt bizonyítja randomizált kettős vak vizsgálattal, 45 (!) beteg megfigyelése alapján, hogy napi  $3 \times 900$  mg ginsenggyökér a merevedési zavart igen hatásosan befolyásolja.

A referáló megjegyzi, hogy a Viagra korában is felmerül az igény „természetes” afrodisiacumra, de talán jó lenne ezt a gyökeret – és sok más természetes szert is – nem Koreában kipróbálni.

[Ref.: Valójában a ginseng nem új, erről régebben már sok szó esett Európában is, de úgy tűnik, hogy Koreában még nem hódít a Viagra.]

Aszódi Imre dr.

**Tréning kérdése a merevedés.** Eicke. Fortschr. Med., 2003, 145, 1.

A Viagrát és társait eddig mindig „alkalomszerűen” vették be a rászoruló férfiak. Ha azonban minden este bezed 1-1 tablettát, az a simaizomra kedvezően hat – mintegy body-building-szerűen – és az illető egy idő után akkor is potens lesz, ha már elhagyta a gyógyszert, mert a minden éjjeli merevedés tréningező hatása.

Házasságkötés után egy ideig kielégítőbbé válik a szex, de egy idő után visszaáll a hétköznapi rend. A válás mindig boldogtalanná – csökkent potenciájúvá – tesz. Ha a férfi megövezgyül, lelohad a vágy és évek kellenek az újjáéledéshez, az újabb házassághoz. Baj [Ref.: úgy tűnik ott is.], hogy a biztosító nem fedezi a potenciajavítás költségeit, pedig ez a biztosítónak is olcsóbb lenne, mint a diszfunkció miatti társbetegségek kezelése.

Aszódi Imre dr.

## Trópusi medicina

**Sulfadoxine/pyrimethamine önállóan, vagy amodiaquine vagy artesunate kombinálásával a szövődménymentes malária kezelésében: longitúdinalis randomizált vizsgálat.** Dorsay, G. és mtsai (Dept. of Medicine, San Francisco General Hospital, 1001 Potrero Ave., Building 30, Room 421, San Francisco, CA 94110, USA): Lancet, 2002, 360, 2031-2038.

Afrikában a gyermekmorbilitás és mortalitás vezető oka továbbra is a malária. A Szahara alatti területeken az egyre növekvő számú gyógyszerrezisztens megbetegedés sürgőssé teszi az antimaláriás kezelés megújítását.

Jelen tanulmány a fenti 3 kezelési mód rövid és hosszú távú hatásosságát hasonlítja össze Kampalában (Uganda) 6 hónapostól ötéves korú gyermekeken.

A meghatározott dózis komplikációmentes maláriánál 25 mg/kg sulfadoxine és 1,25 mg/kg pyrimethamine (Fansidar, Roche) napi  $1 \times C$ -vitamin placebóval, vagy sulfadoxine/pyrimethamine (SP) plussz amodiaquine (Camoquin Parke-Davis Senegal) 10 mg/kg 2 napig, majd 5 mg/kg a harmadik napon, vagy SP plussz 4 mg/kg artesunate (Arsumax, Sanofi France) napi egyszer 3 napon át adagolva.

A 183 vizsgálatra jelölt gyermeknél összesen 616 kezelési epizód és folyamatos követés történt falciparum maláriával kapcsolatban. Ezek közül sulfadoxine/pyrimethamine esetében 38, SP-amodiaquine kombinációnál 1 és SP plussz artesunate adásával szintén 1 másodlagos kinin-kezelésre volt szükség.

Klinikai és parazitológiai felmérés alapján az artesunate kombináció rövid távú hatása jobbnak bizonyult az amodiaquinenel szemben. Azonban a 14 napon túli hosszú távú becsles szerint a tanulmányozott gyógyszerek közül az amodiaquine kombináció tűnt minden szempontból a leghatásosabbnak.

A kombinált terápia eredményességének megítélésében a láz visszafejlődésének mértéke és a gametocytaemia szintjének alakulása volt mérvadó a vizsgálat első 14 napjában.

A hosszú távú hatást a későbbi kezelések szükségessége jelezte. Az amodiaquine kombináció 54%-kal, az artesunate csak 27%-kal csökkentette a későbbi kezelés szükségességét.

Az egymást követő komplikációmentes falciparum malária epizódok után minden esetben molekuláris genotipizálást végeztek polimeráz láncreakció (PCR) segítségével. A reinfekció létrejöttében új allél jelenlétének tulajdonítanak szerepet.

Ez a kibővített tanulmány megerősíti az 1999. szeptember és 2000. július közötti ugandai vizsgálat megállapítását, hogy jelenleg a sulfadoxine/pyrimethamine és amodiaquine hosszú aktivitású gyógyszerek jelentik a leghatásosabb eszközt az egyszerű falciparum maláriával szemben. Ez a kombináció késlelteti a gyógyszerrezisztencia kialakulását és csökkenti a reinfekció rizikóját is.

A szerzők felhívják a figyelmet a kezelés hatásosságának legalább négyhetes klinikai követésére és az egyszerű genotipizálási módszer jelentőségére a kiújulás és újrafertőzés elku-

lönítésében, hogy lehetővé váljon a rezisztencia valódi kockázatának pontos becslése.

Sike Teodóra dr.

## Tüdőgyógyászat

**Cystás fibrosis.** Ratjen, F., Döring, G. ([Prof. F. Ratjen] Németország, e-mail: f.ratjen@uni.essen.de): Lancet, 2003, 361, 681-689.

A szerzők a cystás fibrosizról (CF) készült referátumot 1980–2002 júniusáig a Medline-ban megjelent 16 828 hivatkozás alapján írták. Összefoglalták azokat az alapvető ismereteket, amik a CF megismeréséhez elengedhetetlenek.

A CF a fehér populáció leggyakrabban autoszomális recesszív módon örökölhető betegsége, 2500 éveszülésként egy csecsemő rendellenességével születik.

A CF a 7. kromoszómán, az epithelmembrán kloridion-csatornája, a cystás fibrosis transzmembrán regulátor (CFTR) génjének hibás kódolása következtében jön létre. Jelenleg több mint 1000 génmutáció ismert. A mutáció következményeit 6 csoportba osztották: 1. *CFTR nem képződik*, alacsony CFTR mRNS termelés eredményeként. 2. *Csökkent termelés*: F508del gén mutáció következtében, az 508. pozícióban lévő fenil-alanin deléciója miatt, a CFTR az endoplasmás reticulumba zárva proteolitikus enzimek hatására degradálódik. Ez a leggyakrabban eltérés. 3. *Szabályozás zavara*. 4. *Ionszatórnak működési zavara*. 5. *Részlegesen csökkent termelés vagy feldolgozás*. 6. Egyéb ionszatórnak *hibás szabályozása*. A legelterjedtebb zavarok az 1–3. csoportba oszthatók. Ezekhez hasnyálmirigy-elégtelenség is társul, míg a 4–6. csoportokra ez nem jellemző. Nem találtak kapcsolatot a CFTR gén mutáció és a pulmonális tünetek súlyossága között. Valószínűsítették, hogy a betegség progressziójához a környezeti tényezők is hozzájárulnak. Összefüggést észleltek a Pseudomonas aeruginosa kolonizáció és a HLA-DR7, az  $\alpha_1$ -antitripszin-polimorfizmus, a nitrogén-oxid-szintetáz és a mannóz-kötő lektin gének eltérése között.

A CFTR a  $\beta_2$ -adrenoreceptorok stimulációja következtében cAMP útván aktiválódik. Kloridion-csatorna funkciója mellett egyéb ionszatórnak működését is irányítja. CF-ben a Cl-impermeabilitás és a fokozott Na-abszorpció következtében a transepithelialis potenciál a normális < 30 mV helyett > 35 mV.

A betegség patofiziológiája nem pontosan ismert. CF-re jellemző a CFTR-t termelő szervek károsodása, beleértve a szekretoros sejteket, a sinusokat, a tüdőt, a hasnyálmirigyet, a májat és a reprodukció szerveit. A legjellemzőbb elváltozást a légutak krónikus gyulladása okozza, mely leggyakrabban *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* és *Stenotrophomonas maltophilia* fertőzéssel társul. Különböző hipotéziseket állítottak fel a CFTR mutáció és az infekciók összefüggésének magyarázatára.

A gyulladás elsődlegességét hangsúlyozó feltételezés szerint a légutak gyulladása már az élet első hónapjaiban jelen van, a bakteriális infekciót megelőzve. Vannak olyan vélemények, melyek a gyulladássel szembe, pl. interleukin (IL) 10 alacsony szintjével magyarázzák a súlyos pulmonális gyulladást.

A sejtreceptor teória szerint CF-ben a sejtek megváltozott pH-értéke az epithelsejtek csökkent szialinázációjához vezet. Ennek következtében emelkedik az asszialogM1 molekulák száma, ami számos légúti patogén baktérium receptora.

Leírták a CFTR, mint Pseudomonas aeruginosa receptor baktériumsemlegesítő, ill. baktériumölő hatását is. A só-defenzin hipotézis alapján CF-ben a defenzinek magasabb, mint 50 mmol/l sókoncentráció mellett károsodnak, így a baktériumok osztódását nem gátolják. Az izotóniás folyadék hiánya/anoxiás nyák teória szerint, Na- és Cl-ion transzport zavar következtében fokozott a vízvesztés, a nyák viszkozitása növekszik, ami gyengíti a mucociliaris aktivitást és segíti a baktériuminvázíót. Mindez, valamint a reaktív oxigénradikálok felgyűlése hozzájárul mucoide S. aureus és P. aeruginosa törzsek letelepedéséhez. A baktériumkolonizáció következményeként állandó neutrofil sejtes infiltráció, valamint perisztaltikus endobronchialis gyulladás jön létre.

A pancreas exocrin működési zavara, mely a csökkent enzimtermelés és az alacsony  $\text{HCO}_3^-$ -képzés következménye, a betegek 90%-ánál kimutatható. A pancreaszövetekben lévő emésztő proenzimek szöveti destrukcióhoz, pancreasfibrosishoz vezetnek. A betegség első 10 évében a diabetes mellitus megjelenése ritka. Előfordulhat azonban 1-es és 2-es típusú, ill. kombinált forma is.

A betegek közel egyharmadánál jelentkeznek kóros májfunkciós értékek a biliaris traktus CFTR kóros működése következtében. Idősebb betegek 70%-ánál észlelik a máj zsíros degenerációját, kevesebb, mint 10%-ánál bi-

liaris cirrhosis kialakulását. Epehólyag-diszfunkció a betegek 30%-ánál, epekö 10%-ánál jelentkezik.

A férfiak 98%-a aspermiában szenved, mely az elzáródott vagy hiányzó vasa deferens, ill. vesicula seminalis következménye. Nőknél a cervicalis mucosa dehidrációja észlelhető, de a reprodukció nem károsodik.

A diagnózis felállítása a klinikai tüneteken alapszik, melyet a családi anamnézis is segíthet. A kóros iontranszport eredményeként CF-ben a verejték elektrolitkoncentrációja megemelkedik, a Cl-ion-koncentráció ismételt vizsgálatok alkalmával is > 60 mmol/l (álmegatív eredmény: 5%). A nasalis epithelen emelkedett elektromos potenciál mérhető. Pancreaselégtelenség jeleként a székletben a kimotripszin és pancreasspecifikus elasztáz koncentráció csökken. A végső diagnózist a genetikai vizsgálat erősíti meg.

Az újszülöttek szűrése a vér immunreaktív tripszin meghatározáson, majd pozitív esetben DNS-típzáláson alapszik.

A CF klinikai jelei: *Krónikus légúti betegségek*: állandósult produktív köhögés, kolonizáció légúti patogénekként (*S. aureus*, mucoide *P. aeruginosa*), perzisztáló eltérések mellkas-röntgenvizsgálattal, légúti obstrukció, dobverőujjak, pansinusitis, orrpolypusok. *Gastrointestinalis betegségek*: meconiumileus, distalis intestinalis obstrukciós szindróma (DIOS), rectalis prolapsus, pancreas insufficiencia, pancreatitis, biliaris cirrhosis, növekedési zavar, oedema hypoproteinemiával, zsírszékely vitaminhiány. *Pseudo-Bartter-szindróma*: sóvesztés metabolikus alkalossággal. *Infertilitás* obstruktív azoospermia következtében.

A CF oki terápiája még nem megoldott. CFTR gén terápia céljából vírusvektorokkal kísérletek történtek, azonban hosszú távú eredményeket nem bizonyítottak. 1. típusú mutáció esetén gentamycintől, mint CFTR mRNS aktiváló anyagtól vártak jó eredményeket. A 2. osztályban chaperonok alkalmazásával sikertelenül próbálták megátolni az endoplasmás reticulumban a CFTR molekulák lebontását. Kutatások folynak klorid-szekréciót aktiváló UTP (uridin-trifoszfát) és nátriumabszorpciót gátló amiloride adásával is.

A CF tüneti kezelésének alapvető célja a tüdőben a baktériumkolonizáció kialakulásának megakadályozása. A higiénés előírások betartása mellett is kezdetben *S. aureus* vagy *H. influenzae* telepek jelennek meg a beteg légutakban. Profilaktikus antistaphylococcus terápia mellett alacsonyabb

volt a *S. aureus* kolonizáció és kevesebb a köhögés, azonban a vizsgált betegeknek a *P. aeruginosa* fertőzés korábban jelentkezett, ami kifejezett pulmonalis inflammatiót és funkcióromlást okozott. A preventív anti-staphylococcus kezelés előnye nem bizonyított. Az orvosok megegyeznek abban, hogy pulmonalis exacerbatio esetén az antistaphylococcus kezelést 2-4 hétig kell alkalmazni. Kéthetes antibiotikum terápia 75%-os eradikációt eredményezhet. A *S. aureus* fertőzés komoly veszélye, hogy a baktérium kis kolóniákban intracellulárisan is perzisztálhat.

Az esetek döntő többségében, az évek során a *S. aureus* fertőzés helyét átveszi a *P. aeruginosa* infekció. Kezdetben nem mucoid, később algináttal fedett mucoid törzsek kolonizációja alakul ki. A mucoid rétegen az antibiotikum rosszul penetrál, ezért az intenzív antibiotikum kezelés sem eradikálja ezeket a törzseket. Az európai konszenzus szerint a *P. aeruginosa* elleni kezelését ismételt, célzott, nagy dózisu antibiotikum adásával kell végezni. Az antibiotikumok gyakori váltásával a rezisztencia kialakulása ritkábbá tehető.

Egyes európai terápiai ajánlások baktériumeradikáció céljából, pulmonalis exacerbatiók nélkül is, háromhavonta intravénás antibiotikus kúrát javasolnak. A kontrollvizsgálatok nem igazolták e terápiai elv előnyét, csak az akut tünetek idején alkalmazott kezeléssel szemben. *P. aeruginosa* okozta diffúz panbronchiolitis kezelésében a makrolid antibiotikus kúra jó eredményű volt.

Ismereteink szerint a *P. aeruginosa* kolonizáció korai antibiotikus kezelése megakadályozhatja a mucoid törzsek kialakulását. A mellékhatások elkerülése érdekében ma már inhalatív antibiotikum adása ajánlott. Igen jó eredményeket értek el fenolmentes tobramycin napi  $2 \times 300$  mg négy hétig történő inhalálásával. Egy évig tartó kezelés, több betegnél is baktériumeradikációt eredményezett. A tobramycinkezelés  $2 \times 1$  millió IU colistin inhalációval is kiegészíthető.

A gyulladáshoz vezető mérséklésére tartósan adott per os prednisolon a mellékhatások megjelenése miatt nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Az inhalációs készítmények csak a hörgő hiperreaktivitását mérsékeltek, a tüdőfunkciót nem befolyásolták jelentősen. Nagy dózisu ibuprofen lassította ugyan a pulmonalis tünetek progresszióját, azonban gastrointestinalis vérzés lehetősége miatt tartósan nem adható. A gyulladáshoz vezető mérséklés érdekében jelenleg kísérletek folynak IL-10, an-

ti-IL-8 és leukotrién B<sub>4</sub>-receptor-antagonista adásával.

Rekombináns human DNáz rendszeres inhalálása a köpet viszkozitását nagymértékben csökkenti, míg az N-acetylcystein hatása nem meggyőző. Rövid ideig alkalmazott hipertóniás sóoldat inhalálása javítja a légutak tisztulását és a tüdőfunkciót.

A CF-központok ajánlása szerint szív-tüdő transzplantáció szükséges, ha a maximális gyógyszeres kezelés mellett a kilégzési csúcsáramlás-sebesség az első másodpercben (FEV<sub>1</sub>) kisebb, mint 30%. A transzplantációt követő hároméves túlélés 60%. Ez az arány a felnőttek között jobb, mint a gyermekek körében. A *Burkholderia cepacia* fertőzés rontja a graft túlélését.

A pancreasinsufficiencia következtében kialakult rossz tápláltság rossz prognózist eredményez. Ezért a megfelelő enzimek és zsírolékony vitaminok pótlása és az optimális táplálás elengedhetetlen. Az ursodeoxycholsav tartós májvédő hatása nem bizonyított. USA-beli adatok alapján, 1969-ben a legtöbb CF-ben szenvedő beteg 8,4, 1998-ban 14,3, míg 2000-ben 32 éves korában halt meg. A betegség prognózisa rendszeres kezelés, a megfelelő gondozás, a jobb szociális körülmények hatására folyamatosan javul.

Halász Adrien dr.

**A krónikus obstruktív légzőszervi betegség (COPD) klinikai súlyosságával összefüggő költségek Svédországban.** Janson, S. A. és mtsai ([Lundback, B.] Unit for Lung and Allergy Research, National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Svédország): Chest, 2002, 122, 1994-2002.

A COPD gyakorisága a dohányzási anamnézis hosszával és az életkor előrehaladtával nő. A COPD általában lassan romló, irreverzibilis folyamat, ami az életminőséget jelentősen rontja, és amelynek kezelése igen drága. A terápiai költségek direkt (prevenció, diagnózis, kezelés, rehabilitáció) és indirekt (munkaképesség-csökkenés/elvesztés, halálozás) részre oszthatók. A költségeket a prevalencia (egyéves kezelés költsége) és az incidencia (élethosszig tartó kezelés költségei) oldaláról lehet meghatározni.

A szerzők Svédországban vizsgálták a COPD súlyosságának és a kezelés költségeinek kapcsolatát 212 beteg esetében. A betegség súlyosságát a Brit Mellkasi Társaság irányelvei szerint határozták meg. A vizsgálat

83%-a az enyhe, 13%-a a közepesen súlyos, 4%-a a COPD súlyosnak minősített csoportjába tartozott.

Az átlagos éves kezelési költség 13 418 SEK (= 1284 US dollár = 1448 EUR) volt, mely összegnek 42%-a indirekt, 58%-a direkt költség volt. A COPD súlyossága és a kiadások közötti kapcsolat magasan szignifikáns. A súlyos betegek kezelése háromszor magasabb, mint a közepesen, és tízszer nagyobb, mint az enyhe stádiumban lévők kezelési költségei. A költségráfordítás az azonos súlyossági csoporton belül is jelentős individuális különbséget mutatott.

A különböző betegségre fordított költségek ismerete azért rendkívül fontos, mert csak ennek ismeretében lehet megtervezni, illetve megvalósítani a megfelelő teendőket. A szerzők által szervezett, a betegség súlyosságát is figyelembe vevő vizsgálat szerint megállapítható, hogy a COPD kezelési költsége lényegesen nagyobb, mint az eddigi vizsgálatok alapján várható lett volna. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a családorvosok az indokolt/nál/szükségessé ritkábban végeznek légzésfunkciós vizsgálatot, így tehát a COPD-s betegek egy része nem szerepel a nyilvántartásban. Ha a talált adatokat reprezentatívnak tekintik, akkor Svédországban 1999-ben 9,1 milliárd SEK-et (= 871 millió US dollár = 982 EUR) adtak ki a COPD kezelésére. Az összeg 29%-át az enyhe, 41%-át a közepesen súlyos, 30%-át a súlyos állapotú betegek kezelésére fordították, míg e betegcsoportok megoszlása 83, 13 és 4% volt. Nyilvánvaló tehát, hogy a megelőzés, a korai diagnózis és a progressziót lassító kezelés megvalósításának jelentős anyagi és egészségpolitikai következményei vannak.

Károlyi Alice dr.

**A levegőszűrő berendezések hatása az asthmára. Randomizált vizsgálatok irodalmi áttekintése.** McDonald, E. és mtsai (Critical Care Research Office, St. Josephs Hospital, 50 Charlton Ave, East Hamilton, ON, Kanada): Chest, 2002, 122, 1535-1542.

Az elmúlt két évtizedben az asthma (a.) prevalevalenciája felnőttek és gyermekek között egyaránt jelentősen emelkedett. Az a. terápiajának lényege a gyulladáshoz vezető, valamint a hörgőtágító kezelés. A számos, alkalmazott kiegészítő terápia közül egyik sem bizonyult egyértelműen hatásosnak. A környezeti tényezők közül a lakásban lévő szennyeződést (főleg dohányfüst) a betegek esetében nagyobb

rizikójúnak tartják, mint a szabad levegőn lévő szennyező anyagokat. Ezért felmerült, hogy az a. tünetek enyhítésére alkalmas lehet a lakásban lévő levegő szűrése (HEPA), amellyel a 0,3 mikrométernél nagyobb átmérőjű szálló por 99,97%-a eltávolítható. A vákuum és a HEPA-filter alkalmazásával szerzett tapasztalatokat a Kanadai Asthma Konszenzus Konferencián úgy értékelték, hogy jótékony hatásuk meggyőző bizonyítékkal nem alátámasztható. Sokan úgy vélik, hogy további kutatásoknak kell tisztázni, hogy a levegőszűrő berendezéseknek milyen hatása van az a.-kontrollra.

A szerzők az elektronikus adatbázisból összegyűjtötték azoknak a randomizált vizsgálatoknak az eredményét, amelyek a beltéri levegő szűrésének hatását elemezték az a.-s betegek (panaszok és tünetek) esetében. Az irodalomban 10, e kérdést vizsgáló közleményt találtak, amelyek közül 5 csak felnőtt, 1 csupán gyermek, 4 egyes életkorúak (összesen: 216 beteg) adatait elemezte. Két közlemény számolt be arról, hogy a levegőszűrő alkalmazásakor szignifikánsan csökkent a légúti hiperreaktivitás és az éjszakai tünetek. E megállapítások értékét azonban a nagymértékű szórás jelentősen csökkenti. Regisztrálták, hogy a levegőszűrő alkalmazása nem befolyásolta a nasalis tüneteket, a már beállított gyógyszerelést és a reggeli PEF-értékeket. Egyik vizsgálat sem elemezte a levegőszűrés és az a.-s betegek életminőségének összefüggéseit.

Összegezve megállapítják, hogy a levegőtisztító berendezés használata kismértékben ugyan, de szignifikánsan csökkenti az a.-s betegek nappali és éjszakai tüneteit. A továbbiakban szigorú feltételek között végrehajtott randomizált klinikai vizsgálatok adatai alapján kell megállapítani, hogy a levegőszűrő alkalmazása milyen hatással van az a.-s betegek egészségi állapotallal összefüggő életminőségre, illetve általános tüneteire. A levegőszűrő alkalmazásával kapcsolatos korrekét ajánlást csak ilyen vizsgálat eredményeire támaszkodva lehet tenni.

Károlyi Alice dr.

**A nyugtalanság és a depresszió szerepe a sürgősségi ellátásban részesült krónikus obstruktív légúti betegségben szenvedők gyógyeredményeiben.** Dahlén, I. és Jansson, C. (Department of Lung Medicine and Allergology, Uppsala University Hospital, SE-751-85 Uppsala, Svédország); Chest, 2002, 122, 1633-1637. Az obstruktív légzőszervi betegségben, valamint az asthmában szenvedők esetében gyakran van szükség sürgősségi ellátásra, bár a betegség súlyossága ezt nem mindig indokolja. A szerzők azt kívánták vizsgálni, hogy a kórházi nyugtalanságot és depressziót (HAD) mérő kérdőív alapján felmerülő pszichés faktorok összefüggésben vannak-e az obstruktív tüdőbetegség relapsusával.

A kérdés tanulmányozására 43 sürgősségi ellátásban részesült obstruktív légzőszervi beteg közvetlenül a kórházból való távozása előtt töltötte ki a HAD kérdőívet, majd a betegeket 4 hétig követték. A vizsgáltak között 28 asthmás és 15 krónikus obstruktív tüdőbeteg (COPD) volt. Összesen 17 betegnél (40%) mutattak ki nyugtalanságot és/vagy depressziót.

A nyugtalan/depressziós csoportba tartozó betegek több mint fele visszaesett egy hónapon belül, míg a pszichológiai eltérésben nem szenvedők csupán egyötödénél volt rosszabbodás. A különbség szignifikáns. A nyugtalan és/vagy a depressziós asthmások szignifikánsan gyakrabban estek vissza, mint a pszichológiai megbetegedésekben nem szenvedők. Ugyanez a trend volt észlelhető a nem asthmás obstruktív légúti betegségben szenvedő nyugtalan és/vagy depressziós betegek esetében is, de ezeknél a különbség nem volt szignifikáns.

Megállapítják, hogy a sürgősségi ellátást igénylő nyugtalan és/vagy depressziós obstruktív légzőszervi betegek esetében gyakoribb a relapsus, mint a pszichológiai betegségben nem szenvedők között.

További vizsgálatoknak kell megállapítani, hogy a nyugtalanság, illetve a depresszió kezelése befolyásolja-e az obstruktív légzőszervi betegség exacerbációjának gyakoriságát és súlyosságát.

Károlyi Alice dr.

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

### Szakma és pénz: mi veszélyezteti a Human Papillómavírus (HPV) nukleinsav kimutatást?

*T. Szerkesztőség!* Emberben a HPV – más megbetegedésmóddal mellett – elősegítheti a méhnyakrák kialakulását. Éppen ezért az utóbbi években a szülésznőgyógyász kollégák emelkedő számban kérték a HPV nukleinsav kimutatását, ami így a gyakorlatban is fontos kiegészítő diagnosztikus vizsgálatává vált.

A HPV-ok nem minden szubtipusa jelent megnövekedett kockázatot, így a vizsgálatnak csak a megbetegedésre predisponáló, „high risk” szubtipusokat kell kimutatnia. Písal és munkatársai arra az eredményre jutottak,

hogy a HPV-DNS kimutatása – bizonytalan esetekben – 94,5%-os negatív predikciós értékű (1)! Azaz negatív vizsgálati eredmény igen megnyugtató abban a tekintetben, hogy a határesetnek tekinthető elváltozás esetében konzervatív kezelést végezhetünk. Ugyanakkor HPV-DNS pozitív eredmény esetében 7,2-szer nagyobb a valószínűsége a méhnyakrák kialakulásának.

Hazánkban a Digene cég HPV-kimutatási technikája terjedt el, s lényegében ehhez igazították az OEP térítést is. A Digene által alkalmazott technológiát a Roche Hungary Kft. forgalmazta, de a két cég közötti kapcsolat ez év januárjában megszakadt, bár a Roche emelt áron továbbra is

ellátja a kihelyezett Digene gépeket. (A hírek szerint a Roche hamarosan saját PCR alapú kimutatási technikát fog forgalmazni.) Ugyancsak ez év tavaszán a vizsgálatra adható OEP pontérték csökkent. A két tényező együttesen azt eredményezte, hogy jelenleg a vizsgálat csak anyagi veszteséggel végezhető el. Míg a jövedelmező vizsgálatok végzésére egyre több a jelentkező, addig a HPV-kimutatástól mindenki szabadulni akar.

Az esetleges „pénz által generált” indokolatlan vizsgálatkérések elkerülésére a kérő orvosnak a Papanicolaou-féle citológiai vizsgálat elvégzése után lehet csak HPV-nukleinsav kimutatását végezni abban az esetben, ha legalább P3-as jelzésű a lelet. Eb-

ben az esetben valóban példamutató adminisztratív szabályozást sikerült létrehozni.

Mégis az a kellemetlen helyzet alakult ki, hogy a szakmai és anyagi tényezők ellentétbe kerültek: egy valóban hasznos vizsgálat – melynek bevezetése a hazai orvosi diagnosztikába megtörtént – hirtelen „eltűnik”. Úgy gondolom egy hatástanulmány könnyedén kimutatná, hogy ez a fajta takarékoskodás valójában mennyire kerül! A méhnyakrákok számának további csökkentésében ugyanis éppen ennek a vizsgálatnak lenne fontos szerepe. Bár fentebb már utaltam egyre abból az 1890 tudományos közleményből, amely a *Medline*-on elérhető, s amelyek a HPV és a méhnyakrák közötti kapcsolatot elemzik, fontos megjegyezni azt is, hogy kiváló hazai tanulmányok is vannak a debreceni és szegedi egyetemek mikrobiológia tanszékeiről, és az Országos Onkológiai Intézetből (2–5). Mindezek együttesen azt jelzik, hogy a HPV-nukleinsav kimutatása orvosdiagnosztikai szempontból lényeges. Hozzávetőleges számításaim szerint a HPV-nukleinsav kimutatása jelenleg havi 3–4 Mft-ba kerül (kb. 1000 vizsgálattal számolva az egész ország területén). Ez az összeg már 1–2 megbetegedés megelőzésével megtérül!

Ugyanakkor az orvosi hivatással összeegyeztethetetlen egyetlen elemző tészes diagnózis! Mindezek miatt – s mert a molekuláris biológiai eljárásokon alapuló módszerek finanszírozásában általában is kezdünk átesni a „ló másik oldalára” – az OEP közbeavatkozása szükséges!

**IRODALOM:** 1. *Pisal, N., Sindos, M., Chow, C. és mtsa:* Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2003, 82, 575-577. – 2. *Czeglédy, J., Veress, G., Konya, J. és mtsa:* Genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungarian women. *Acta Microbiol. Hung.*, 1993, 40, 115-122. – 3. *Konya, J., Veress, G., Juhasz, A. és mtsai:* Additional human papillomavirus types detected by the hybrid capture tube test among samples from women with cytological and colposcopic atypia. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 408-411. – 4. *Deák, J., Cseh, I., Szöllösi, J. és mtsai:* Humán papillomavirus-fertőzés kimutatása nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány). *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 115-120. – 5. *Szentirmay, Z., Cseh, J., Pülai, T. és mtsa:* Humán papillomavirus és méhnyakrák: a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1429-1436.

Miseta Attila dr.

## A terápiás gyógyszer-szint-ellenőrzés új lehetőségei

*T. Szerkesztőség!* A terápiás gyógyszer-szint-ellenőrzés (therapeutic drug monitoring – TDM), mint a klinikai farmakológia egyik, a szolgáltatások körébe tartozó feladata, az 1960-as években fejlődött ki (3, 4). Célja az volt, és az ma is, hogy különböző módszerek segítségével biológiai mintákból – általában vérplazmából – különböző gyógyszerek koncentrációját határozza meg azzal a céllal, hogy biztosítsa megfelelő gyógyszer-szint elérését különböző, jól megfogalmazott gyógyászati (terápiás) célok érdekében, melyeket az alábbiakban foglaltunk össze.

A terápiás gyógyszer-szint-ellenőrzés legfontosabb céljai és alkalmazási területei:

- klinikai gyógyszervizsgálatok idejének lerövidítése,
- toxikus, nemkívánatos mellékhatások lehetőségeinek csökkentése,
- a gyógyszeres terápia bevezetésével egyidejűleg hatékony terápiás dózisos meghatározása,
- a gyógyszeres terápia sikerének biztosítása annak végrehajtása során, a megfelelő dózisos segítségével,
- gyógyszer-interakciók elkerülése,
- a páciensek együttműködő készségének („compliance”) ellenőrzése,
- a gyógyszeres kezelés költségének csökkentése („cost – benefit” analízis),
- esetleges jogi következmények elkerülése (feltételezett vagy valós mulasztások stb.),
- a klinikus munkájának segítése egy jobb és hatékonyabb terápia elérésének érdekében.

Annak ellenére, hogy az utóbbi években a klinikai farmakológia ezen szolgáltatása egyes helyeken és laboratóriumokban mintegy „átcsúszott” az úgynevezett „hagyományos” laboratóriumi módszerek közé, ehelyett is hangsúlyozni kívánjuk, hogy a TDM – mint szolgáltatás – klinikai farmakológiai és nem „laboratóriumi” feladat. (Eredmények értékelése, terápiás és dozírozási javaslatok a klinikus felé stb.).

Pontosan a fenti problémák, valamint az orvostudomány nagymértékű fejlődése miatt, bizonyos értelemben szükségszerűvé vált (vállik) a TDM megújulása is. Nevezetesen:

Az elmúlt egy-két évtizedben új vizsgálóeljárások alakultak ki, melyeknek segítségével megállapíthatóvá vált, hogy az egyes páciensek individuálisan hogyan reagálnak bizonyos gyógyszerekre, azaz fény derült arra, hogy genetikai variációk léteznek a gyógyszerek hatásmechaniz-

musában és/vagy metabolizmusában. Ezek a genetikai variációk lehetőségek határozzák azután meg az egyén választát egy adott gyógyszerre. Az ismeretek ezen területét farmakogenomianak („pharmacogenomics”) nevezik, mely ismeretrendszer úgy tűnik, hogy új lehetőségeket biztosít a TDM számára. Az egyes egyének (esetleges) genetikai variációjának pontos megállapítása, illetve az annak alapján kidolgozott terápia most már valóban lehetővé teszi egy szoroson individuális terápia kidolgozását annak minden előnyével, tulajdonképp hátrány nélkül.

Mindezen túl, a (gyógyszer)analitikai módszerek is jelentősen fejlődtek, melyek bevezetésével és segítségével lehetőség nyílik néhány fontos, közismerten nehezen meghatározható gyógyszer pontosabb mérésére is.

Fentieket figyelembe véve, a TDM lehetőségei a betegellátásban kitágulni látszanak, és fokozott bevezetése indokoltnak és főleg megalapozottnak tűnik olyan területeken is, melyeken eddig nem, vagy alig, esetleg csak nagyobb nehézségek árán tudtuk alkalmazni, mint például az onkológia egyes gyógyszerei, a pszichiátriában alkalmazott drogok, vagy az AIDS-terápia. Éppen ezért:

– Az előzőekben említett okok miatt napjainkban már sokan vallják a klinikai farmakológusok között, hogy az eredeti elnevezés – „therapeutic drug monitoring” – tulajdonképp már nem tartható tovább, hiszen a fejlődés a gyógyszer-koncentráció meghatározása („monitoring”) mellett egyéb, a terápiát jobban segítő megoldásokat is kínál, ezért helytállóbb lenne a 21. század elején „therapeutic drug management”-ről beszélni, hiszen ez jobban illik a jelenleg legmodernebbnek számító, úgynevezett „community-based medicine” keretei közé.

„Community-based medicine”-nek nevezik a gyógyító-megelőző orvosi tevékenység azon formáját, mely a beteg érdekei mellett (melyek változatlanul az elsődlegesek!) figyelembe veszi a társadalom érdekeit is. [Cost-benefit analízis, a gyógyítás direkt költségei mellett annak indirekt anyagi kihatásait (például táppénz), valamint a betegség miatt kiesett társadalmi termelés értékét is figyelembe veszi számos más tényező mellett, melyek elemzése nem feladatunk pillanatnyilag.] A WHO állásfoglalása szerint ez a forma lesz a 21. század meghatározó egészségügyi tevékenysége (1, 5, 6).

– Amennyiben mindehhez hozzávesszük még a laboratóriumi módszerek erőteljes fejlődését, úgy könnyen



belátható, hogy a TDM eddigi módszerei (kromatográfia, immunanalízis) mellett újabb technikákra is szükség van, hogy a felmerülő (terápiás) kérdéseket megoldhassuk. Ilyen újabb technikai megoldás lehet például az úgynevezett „tandem tömegspektrometria” („tandem mass spectrometry”. MS/MS) amelynek segítségével több gyógyszer egymás melletti koncentrációja is meghatározható egyszerre, egy mintából (2).

– Jól ismert tény, hogy a HIV igen gyors mutációkra képes, amennyiben az antiretrovirális terápia gyógyszer-szintje nem megfelelő (alacsony), és így a rezisztens vagy mutáns variációk lehetősége megnő. Figyelembe véve, hogy jelenleg az antiretrovirális gyógyszeres terápia csak a legkritikább esetben jelent monodrug terápiát, a fenn említett tandem tömegspektrometria nyújtotta lehetőség klinikai fontosságát nehéz lenne túlbecsülni az AIDS terápiájának során.

– A másik igen fontos újabb területe a medicinának – ahol eddig nem, vagy alig aknáztuk ki a TDM lehetséges segítségét – a transzplantációs medicina. Az orvostudomány ezen területén számos nagy hatású és igen gyakran szűk terápiás szélességű gyógyszert alkalmazunk. Az itt használt gyógyszerek plazmaszintjének ellenőrzése, különös tekintettel az egyes páciensek (esetleges) genetikai sajátosságára is (detoxifikáló májenzimek, multifunkcionális oxidázrendszer, citokróm-P450 enzimrendszer genetikai polimorfizmusa stb. olyan új szempontokat ad (adhat) a gyógyító orvos kezébe, mellyel a transzplantáció sikere nagymértékben növelhető. A kilökődés („host – versus graft” reakció) veszélyének csökkentése, a gyógyszer-interakciók, valamint a toxikus, vagy nemkívánatos mellékhatások elkerülése mind-mind olyan lehetőségek, melyekhez a megújuló TDM döntő segítséget adhat.

Úgy tűnik tehát, hogy a klinikai farmakológia ezen része előtt egy határozott fejlődés lehetősége nyílt meg, mely továbblépés nagymértékben segítheti további terápiás törekvéseinket, nemcsak az eddig megszokott területeken, hanem a medicina általános fejlődésével szinkronban, új távlatokat nyitva a betegek érdekeiért, hiszen a régi alaptörvény változatlanul érvényes: „Salus aegroti suprema lex!”

**IRODALOM:** 1. *Alma-Ata Declaration*. WHO dokument, Alma-Ata, Szovjetunió, Szept. 6-12, 1978. – 2. *Sainato, D.*: An emerging TDM renaissance? *Clin. Lab. News*, 2002, 28, 1-6. – 3. *WHO: Clinical Pharmacology. Scope, Organization, Training*. WHO Techn. Rep. Ser., No. 446. Geneva, 1970. – 4. *WHO: Working Group on Clinical Pharmacology in Europe*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1988, 33, 535-539. – 5. *WHO: Executive Board's 107<sup>th</sup> Session*, 14. December, 2000. – 6. *WHO: The World Health Report*, Geneva, 2001.

Bálint Gábor Sándor dr.

## GYÓGYSZERHÍRADÓ

### Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. szeptember 1. és szeptember 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Valcyte 450 mg filmtabletta	Roche Magyarország Kft.	valganciclovir	450 mg	vírusellenes szer
Melipramin 25 mg filmtabletta	EGIS Gyógyszergyár Rt.	imipramine	25 mg	antidepresszáns
Ecolicin szemcsepp	Chauvin-ankerpharm GMBH	erythromycin	25 mg	helyi antibiotikum
Forcid Solutab 125/31,25 tablettá	Yamanouchi Europe B.V.	amoxicillin*	125 mg	antibiotikum
Forcid Solutab 250/62,5 tablettá	Yamanouchi Europe B.V.	amoxicillin*	250 mg	antibiotikum
Forcid Solutab 500/125 tablettá	Yamanouchi Europe B.V.	amoxicillin*	500 mg	antibiotikum
Argosulfan 2% krém	Pharmaceutical Company Jelfa S.A.	silver nitrate*	2,00 %	antiszeptikum
Zitrocín 250 mg kapszula	Pliva d.d.	azithromycin	250 mg	antibiotikum
Zitrocín 500 mg filmtabletta	Pliva d.d.	azithromycin	500 mg	antibiotikum
Zitrocín S 500 mg filmtabletta	Pliva d.d.	azithromycin	500 mg	antibiotikum
Zitrocín 100 mg/5 ml por sziruphoz	Pliva d.d.	azithromycin	20 mg/ml	antibiotikum
Zitrocín Forte 200 mg/5 ml por sziruphoz	Pliva d.d.	azithromycin	40 mg/ml	antibiotikum
Sumamed por infúzióhoz	Pliva d.d.	azithromycin	500 mg	antibiotikum
Zitrocín por infúzióhoz	Pliva d.d.	azithromycin	500 mg	antibiotikum
Cetirin filmtabletta	Biogal-Teva Pharma Rt.	cetirizine	10 mg	antiallergikum
Neurontin 600 mg filmtabletta	Pfizer Kft.	gabapentin	600 mg	antiepileptikum
Neurontin 800 mg filmtabletta	Pfizer Kft.	gabapentin	800 mg	antiepileptikum
Remeron soltab 15 mg tablettá	N.V. Organon	mirtazapine	15 mg	antidepresszáns
Remeron soltab 30 mg tablettá	N.V. Organon	mirtazapine	30 mg	antidepresszáns
Remeron soltab 45 mg tablettá	N.V. Organon	mirtazapine	45 mg	antidepresszáns

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Rexetin 30 mg filmtabletta	Richter Gedeon Rt.	paroxetine	30 mg	antidepresszáns
Ciprum 250 mg filmtabletta	Pliva d.d.	ciprofloxacín	250 mg	antibiotikum
Ciprum 500 mg filmtabletta	Pliva d.d.	ciprofloxacín	500 mg	antibiotikum
Ciprum 750 mg filmtabletta	Pliva d.d.	ciprofloxacín	750 mg	antibiotikum
Parit filmtabletta	IIP-Institut für Industrielle Pharmacie	paroxetine	20 mg	antidepresszáns
Hyperlex 1 mg tablettá	Les Laboratoires Servier	rilmenidine	1 mg	vérnyomáscsökkentő
Calcicarb 700 tablettá	Pharma Product	calcium carbonate	700 mg	ásványi anyag
Thyrogen 0,9 mg por injekcióhoz	Genzyme Europe B.V.	thyrotropin alfa	0,9 mg	diagnosztikum
Famotidin Hexal 20 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	famotidine	20 mg	fekélyellenes szer
Famotidin Hexal 40 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	famotidine	40 mg	fekélyellenes szer
Betadine torokfertőtlenítő oldat	EGIS Gyógyszergyár Rt.	povidone-iodine	75 mg/ml	gégészeti készítmény
Nutropin AQ 5 mg/ml injekciól	Beaufour Ipsen International	somatropin (hGH)	5 mg/m	hormonkészítmény
Neo-Rinactive szuszpenziós orrspray	Alcon Cusi S.A.	budesonide	1 mg/m	orrodema csökkentő
Neo-Rinactive 100 szuszpenziós orrspray	Alcon Cusi S.A.	budesonide	2 mg/ml	orrodema csökkentő
Zyloram 10 mg filmtabletta	Ranbaxy Laboratories Ltd.	citalopram	10 mg	antidepresszáns
Zyloram 20 mg filmtabletta	Ranbaxy Laboratories Ltd.	citalopram	20 mg	antidepresszáns
Zyloram 40 mg filmtabletta	Ranbaxy Laboratories Ltd.	citalopram	40 mg	antidepresszáns

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 Törzskönyvi Bejegyzési Osztály  
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzata Szakorvosi Ellátás és Háziiorvosi Szolgálat** (Szeged Tiszta L. krt. 97.) felvételre keres 2 fő szemész szakorvost és 2 fő optometristát. Az állások azonnal betölthetők. Bérézés megegyezés szerint. Felvilágosítás, jelentkezés: Dr. Gaál István igazgató főorvosnál. Telefon: (06-62) 574-401

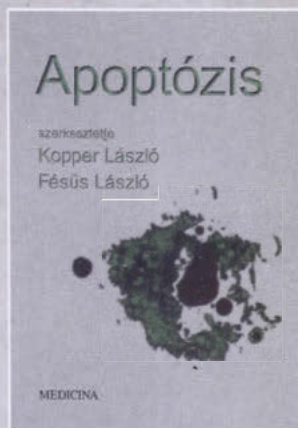
**A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** (Eger) pályázatot hirdet az alábbi szakmákban a kórház különböző osztályaira:  
– radiológus (bérlakás biztosított),  
– radiológus CT, MR jártasság (kiemelt bérezéssel, bérlakás biztosított),

– neonatológus (kiemelt bérezéssel, lakbértámogatással),  
– fül-orr-gégész,  
– laboratóriumi szakorvos,  
– kardiológus (belgyógyászati szakvizsga előtt álló pályázók részére második szakvizsga lehetőségét biztosítjuk, lakás megbeszélés tárgyát képezi),  
– pszichiáter,  
– traumatológus,  
– klinikai onkológus – osztályos orvos (kiemelt bérezéssel, bérlakás biztosított),  
– klinikai onkológus – rendelőintézeti álláshelyre.  
Keresünk még gyógyszerész, pszichológus munkatársakat is.  
A meghirdetett álláshelyekkel, bérezéssel, lakáslehetőséggel kapcsolatban részletes információt Dr. Kőszeg Gábor orvos-igazgatótól lehet kérni a

(06-36) 410-313-as telefonszámon. A pályázatokat Dr. Kovács József főigazgató címére (3301 Eger I. Pf. 15.) kérjük benyújtani.

**A Városi Kórház Keszthely** (8360 Keszthely, Ady E. u. 2.) pályázatot hirdet röntgen szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos részére. Hagyományos radiológia mellett ultrahangdiagnosztikai gyakorlattal rendelkezők előnyben. Bérézés megegyezés szerint. Lakás megoldható.  
A pályázat benyújtását Dr. Szenkovszky Adrienne főigazgatónak címezve a fenti címre kérjük.  
Érdeklődni a (06-83) 311-060/1100 telefonszámon lehet.

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



## Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtszervezetek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegessé vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

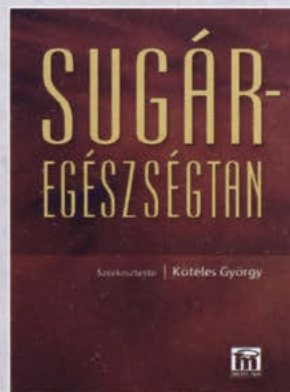
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

## Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft

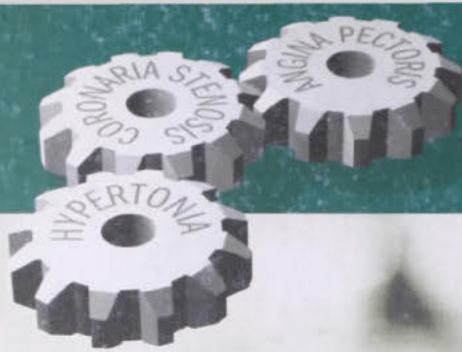


MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

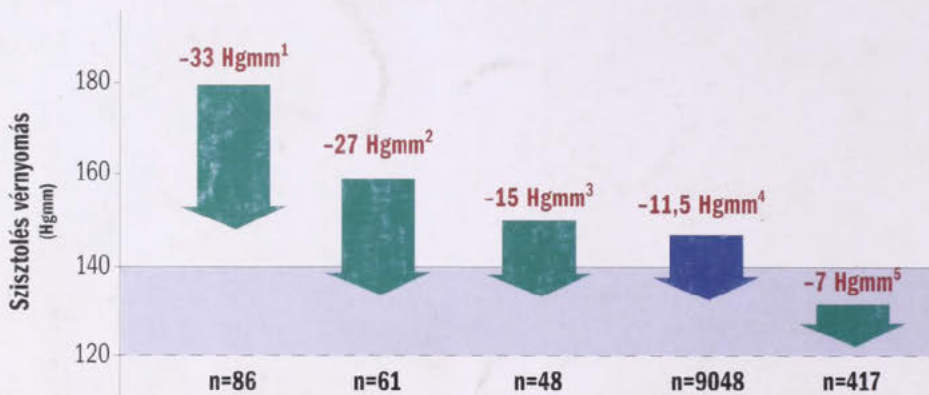
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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



# Minden milliméter számít...

**NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást**



## NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást<sup>4</sup>
- kevesebb stroke fordul elő<sup>4</sup>
- kevesebb új diabetes<sup>4</sup>
- kevesebb K-anyagcsere-zavar keletkezik<sup>4</sup>

### Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettaként.  
**Javallatok:** Hypertonia vagy ischaemiás szívbetegség kezelése.  
**Ellenjavallat:** Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekeket, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.  
**Adagolás:** Naponta egyszer 5 mg, ami szükség esetén 10 mg-ra emelhető.  
**Mellekhatások:** Fájás, ödéma, fáradékonyság, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélműködés megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynoecomasia, impotencia, gyakoribb vizelés, hangulati változások, myalgia, viszketés, kiütések, látászavar és ritkán szédülés multiforme fordult elő, igen ritkán – leginkább cholesterol-százfűggő – szárgaságot és myocardium-erőhiányt jeleztek.  
**Gyógyszerkölcsönhatások:** Ez ideig nem ismeretesek.

#### Irodalomjegyzék

1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000. 2. Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000. 3. Gonnv et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000. 4. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997. 5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000.

**Figyelmeztetés:** Terhesség és szoptatás időszaka alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesebetegeknek és szívelégtelenségben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májkárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem diazizálható.

**Megjegyzés:** 5 Csak vényre adható ki.  
**Csomagolás:** 30 tabl. (5 mg) - Fogó. ár: 3020 Ft. Tb.-tám.: 1824 Ft.  
 30 tabl. (10 mg) - Fogó. ár: 5144 Ft. Tb.-tám.: 2814 Ft.  
 További információért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási eldírítót. Az eldírítót OGYI eng. száma: 516/41/2002.

A NORVASC® a Pfizer bejegyzett védjegye  
 © 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva.  
 Pfizer Kft. - 1125 Budapest, Árkóts útca 53. MOM Park „F” épület  
 NORV-2003/II/35

