

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 1. szám

2003. január 5.

560 Ft

A parathormon és a kalcium-anyagcsere hormonális interakciói 3

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

Fiatalkori elhízás és emelkedett vérnyomás diagnosztikájában alkalmazható határértékek, hazai reprezentatív felmérés alapján 13

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

DNS-chipek génexpressziós mintázatok vizsgálatára, alkalmazásuk a diagnosztikában 21

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A multirezisztens Gram-pozitív kórokozók ellen hatékony, új antibiotikummal (linezolid) szerzett első magyarországi tapasztalatok 29

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 35

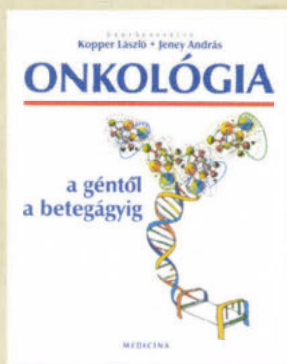
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 46



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

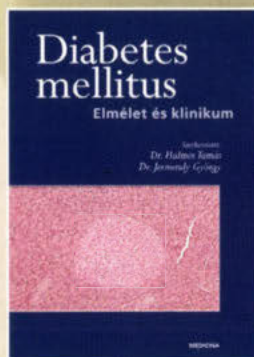
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 1. szám – 2003. január 5.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
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 nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- 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 1. szám – 2003. január 5.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

January 5., 2003. Volume 144. No. 1.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A parathormon és a kalcium-anyagcsere
hormonális interakciói

Kovács László dr.

3

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Fiatalkori elhízás és emelkedett vérnyomás
diagnosztikájában alkalmazható határértékek,
hazai reprezentatív felmérés alapján

Antal Magda dr., Regöly-Mérei Andrea dr.,
Nagy Katalin dr., Greiner Erika dr., Biró Lajos dr.,
Domonkos Andrea, Balajti Anikó, Szabó Csaba,
Mozsáry Erzsébet

13

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

DNS-chipek génexpressziós mintázatok vizsgálatára,
alkalmazásuk a diagnosztikában

Galamb Orsolya, Molnár Béla dr., Tulassay Zsolt dr.

21

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A multirezisztens Gram-pozitív kórokozók ellen
hatékony, új antibiotikummal (linezolid) szerzett első
magyarországi tapasztalatok

Pulay István dr., Konkoly Thege Marianne dr.,
Zsirka Klein Attila dr., Csapó Zsolt dr.,
Flautner Lajos dr., Tihanyi Tibor dr.

29

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

35

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

46

OH-QUIZ

47

Hormonal interactions of parathormone and
calcium metabolism

Kovács, L.

3

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

A representative epidemiological study for
the diagnosis of obesity and hypertension
in a hungarian youth population

Antal, M., Regöly-Mérei, A., Nagy, K., Greiner, E.,
Biró, L., Domonkos, A., Balajti, A., Szabó, Cs.,
Mozsáry, E.

13

REVIEW ARTICLES

DNS chips for gene expression analysis and their
application in diagnostics

Galamb, O., Molnár, B., Tulassay, Zs.

21

CLINICAL STUDIES

The first clinical experiences in Hungary with
a new, effective antibiotic (linezolid)
against gram-positive infections

Pulay, I., Konkoly Thege, M., Zsirka Klein, A.,
Csapó, Zs., Flautner, L., Tihanyi, T.

29

FROM THE LITERATURE

35

LETTERS TO THE EDITOR

46

OH-QUIZ

47

A parathormon és a kalcium-anyagcsere hormonális interakciói

Kovács László dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Császár Albert dr.)

A szerző áttekinti a parathormon és az extracelluláris kalciumszint lehetséges hormonális kölcsönhatásait más endokrin rendszerekkel. Klinikai modellként elsőként a primer hyperparathyreosis műtete előtti hypercalcaemiás, majd a műtét utáni normocalcaemiás állapotot elemzi. Primer hyperparathyreosisban a renin-aldoszteron rendszer aktivitásának parathormonfüggő fokozódása észlelhető és a műtét enyhe, klinikailag nem jelentős vérnyomáscsökkenést eredményez. Ezt a csökkenést a renin-aldoszteron rendszer aktivitásának jelentős csökkenése kíséri, jelezve a szekunder hyperaldosteronismus megszűntét. A primer hyperparathyreosisban észlelhető relatív hyperinsulinismus szerepét a hypertonia patogenezisében nem lehet igazolni. Műtét után a hypophysis mellső lebeny bazális és stimulált thyreoideastimuláló hormon szekréciója, a bazális növekedési hormon szint, valamint a stimulált prolaktinválasztás fokozódik. A folliculusstimuláló hormon és a luteinizáló hormon release nem változik érdemlegesen. Megállapítható, hogy az extracelluláris kalciumszint reverzibilisen befolyásolja a hypophysis egyes mellső lebeny hormonjainak szekrécióját és ingerelhetőségét. A szerző által vizsgált második kórképben, a felnőttkori növekedési hormonhiány szindrómában tartós kezelés hatására szignifikáns, de átmeneti változások jönnek létre a csontmetabolizmusban: a kalcium-, alkalikus foszfatáz és foszforszintek a 6–18. hónapig emelkedettek az alaphoz képest, majd visszatérnek a bazális szintre. A parathormon az első év végéig jelentősen csökken, majd újra emelkedik. Átmeneti változást mutat az osteocalcin vizsgálata is. Ezen átmeneti változások ellenére a csontsűrűség a lumbalis gerinc és a femur esetében a kezelés 12. hónapjától szignifikánsan növekszik, és további javulás észlelhető a kezelés 18. és 24. hónapjában is. Megállapítható, hogy a kezelés bifázisos hatást gyakorol a csontokra; először a fokozott reszorpció jellemző, melyet a formáció dominanciája követ. Vizsgálatai alapján a szerző megállapítja, hogy mind a parathormon, mind az extracelluláris kalciumszint képes bizonyos hormonok szekrécióját megváltoztatni; a növekedési hormon példáján bemutatva az ilyen hatás kölcsönös lehet. Mindezen interakciók jobb megismerése egyes kórképek patomechanizmusának jobb megértését, illetve kezelésük javulását eredményezheti.

Kulcsszavak: primer hyperparathyreosis, hypercalcaemia, parathormon, renin-angiotenzin rendszer, hypophysis mellső lebeny hormonok, növekedési hormon kezelés

Hormonal interactions of parathormone and calcium metabolism. The possible hormonal interactions of parathormone and extracellular calcium level with other endocrine systems were studied. Primary hyperparathyroidism was used first as a clinical model, in which hypercalcaemia and normocalcaemia occurs before and after surgery, respectively. An increased activity of renin-aldosterone system related to parathormone was found in hyperparathyroidism, and surgery resulted in a small decrease in blood pressure. This change was accompanied by a significant decrease in the activity of the renin-aldosterone system indicating the cessation of the secondary hyperaldosteronism. The role of a relative hyperinsulinism, occurring in hyperparathyroidism, in the pathogenesis of hypertension was not proved. The basal and stimulated secretion of thyrotrophin, the basal growth hormone level, and the stimulated prolactin secretion increased after surgery. Follicle stimulating hormone and luteinizing hormone secretions remained unchanged. The results suggest that extracellular calcium may reversibly modify the secretion of certain anterior pituitary hormones and their stimulus-induced responses. In the second disease, growth hormone deficiency syndrome, studied, long-term growth hormone replacement therapy results in significant but transient changes in bone metabolism: calcium-, alkaline phosphatase-, and phosphate levels increase until 6 to 18 months as compared to the initial values; then these parameters decrease to the baseline level. Parathormone decreases until the first year then returns to the baseline level. Osteocalcin shows similar temporary changes. In spite of the above transient changes, osteodensity increases after 12 months of treatment, and further improvement can be seen after 18 and 24 months, i. e. GH treatment exerts a biphasic effect on bones; resorption increases first followed by an increase in formation. Based on the above results, it can be concluded that both parathormone and extracellular calcium are able to influence the secretion of certain hormones; and – as it is shown in growth hormone replacement therapy – other hormones may cause certain effect on them, too. The better understanding of these interactions may result in a better understanding of the pathomechanism of certain diseases and the improvement of their treatment.

Key words: primary hyperparathyroidism, hypercalcaemia, parathormone, renin-angiotensine system, anterior pituitary hormones, growth hormone replacement therapy

Az intracelluláris kalciumionok jelentős szerepe a különböző sejtfunkciók szabályozásában, ill. fenn-

tartásában – és ezen belül a hormonszekrécióban – széleskörűen vizsgált és számos perifériás hormon (pl. aldoszteron, inzulin), illetve adenohipophysis trophormon vonatkozásában (ahol is pozitív mediátor szerepet tölt be) bizonyított tény.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Ugyanakkor az extracelluláris kalciumszint változásainak a különböző hormonok bazális, ill. stimulált szekréciójára gyakorolt hatásaival foglalkozó irodalom sokkal szűkebb, nemritkán ellentmondásos adatokat tartalmaz. Állatkísérletek (25, 38) és humán vizsgálatok (2) során nyilvánvalóvá vált, hogy az extracelluláris hypercalcaemia gátolja egyes trophormonok release-ét. A humán vizsgálatok zöme azonban csak a TSH-ra szorított (34); más tanulmányokban a többi trophormon tekintetében ellentmondásos eredmények születtek (47).

Ez indított arra, hogy összefoglaljam az ezzel foglalkozó irodalmi adatokat, illetve saját vizsgálatainkkal felmérjem, hogy tartós hypercalcaemia esetén, majd annak megszűnte után hogyan változik a trophormonrendszer aktivitása a klinikai gyakorlatban alkalmazott vizsgálati módszerek felhasználásával. Miután a primer hyperparathyreosis tartós hypercalcaemiával jár, munkatársaimmal ilyen betegeket vontunk be vizsgálataink egy részébe, összehasonlítva a kezelésre szolgáló sikeres műtét előtti és utáni paramétereket. Így egyúttal azt is vizsgálhattuk, hogy az extracelluláris kalciumszint változása vagy a parathormon esetleges direkt hatása áll-e a következményes hormonális változások hátterében.

A PHPT gyakran jár együtt hypertóniával, azonban ennek okai nem kellően tisztázottak. Állatkísérletes adatokból ismert, hogy a PTH direkt hatással stimulálhatja a reninrelease-t a praeglomerularis arteriolák myoepithelialis sejtjeiben, fokozva az adenilat-cikáz aktivitását. A hatásban a kalciumbeáramlás gátlásának központi szerepe van (12).

A plazma reninaktivitás (PRA) és aldosteron-szekréció (ALD) klinikai vizsgálatai azonban ellentmondásos eredményeket adtak PHPT-ben: míg egyesek nem észleltek eltéréseket a PRA és ALD bazális értékeiben (44) és az angiotensin-II stimulációra adott válaszban (32), addig mások emelkedett értékekről számoltak be PHPT-ben, amelyek normalizálódtak parathyreoidectomia után (6). A plazma reninaktivitásának PHPT-ben orthostasissal és volumendeplációval stimulált vizsgálatáról nem találtam irodalmi adatokat.

A korábbi vizsgálatok ugyancsak felvetik az inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia és a hypertonia között fennálló patogenetikai kapcsolat lehetőségét: az inzulinrezisztencia a szimpatikus aktivitás fokozásával hypertóniához vezet (30). PHPT-ben szenvedő betegekben a csökkent glukóztolerancia és a diabetes mellitus incidenciája és prevalenciája nagyobb, mint az általános populációban (41). PHPT-ben az inzulinrezisztencia fennállásáról, illetve az inzulin-

szekréció változásairól a műtéti kezelést követően szintén nem egyértelműek a klinikai tapasztalatok: néhány szerző hyperinsulinaemiáról vagy inzulinrezisztenciáról számolt be (49), ugyanakkor nem láttak változást a bazális és a stimulált inzulinértékekben parathyreoidectomia után (20), mások viszont az inzulinértékek szignifikáns csökkenését tapasztalták műtét után (5).

A hormonális interakciók „másik oldalát” is tanulmányozni kívántam, vagyis azt a kérdést, hogy egyes hormonok hiánya, illetve a hiányállapot szubsztitúciós kezelése hogyan befolyásolja a kalcium-anyagcserét, illetve a PTH-szintézist. Természetesen ez olyan óriási klinikai terület, hogy itt csak egy példát választottam ki ismertetésre.

A növekedési hormon kezelés felnőttkori bevezetésének hazai lehetősége, a kérdés nemzetközileg is újszerű volta miatt azt vizsgáltuk, hogy felnőttkori növekedési hormon hiányban, majd a szubsztitúciós kezelés során hogyan változik a kalcium-anyagcsere, a PTH-szekréció és a csontsűrűség. Jól ismert, hogy a test zsírtartalmának növekedése – elsősorban a truncalis zsírszövet tekintetében –, a lean mass és az izomerő csökkenése, osteopenia, glukóztolerancia, inzulinrezisztencia, magas LDL-koleszterin-szint, károsodott fibrinolysis, a szív struktúrájának és funkciójának alterációi, csökkent terhelési kapacitás, az életminőség romlása és az élettartam csökkenése – elsősorban a cardiovascularis morbiditás és mortalitás növekedése miatt – a felnőttkori növekedési hormon hiány (GHD) következményei lehetnek (8). Ezért a növekedési hormon (GH) pótló kezelés az izolált vagy multiplex hypophysise-légtelenség terápiájának fontos részét kell hogy képezze.

A kalcium-anyagcsere a GH több ponton hat. Így a GH fokozza a bélből történő kalciumfelszívódást (3), s – ami fontosabb – jelentős csont hatásai vannak. A csontnövekedés egyrészt a GH kettős, porcra gyakorolt hatásából adódik: a) a növekedési zóna prekursor sejtjei differenciálódásának direkt serkentése; b) a sejtproliferáció indirekt serkentése az IGF-1-en keresztül, másrészt a GH stimulálja az osteoblastok proliferációját is és számos direkt és indirekt hatást gyakorol az osteoclastokra (36).

Növekedési hormon hiány szindróma (GHD) esetén a csont ásványi anyag tartalma (BMC) és denzitása (BMD) csökkent, a csonttörési rizikó növekedett (29). A BMD alacsony volta elsősorban a gyermekkori kezdetű betegségekre (CO-GHD) jellemző, míg a fracturák a felnőttkori formában (AO-GHD) gyakoribbak (33). Egyesek az izolált GHD és a többszörös hypophysishormon-kiesés között a törési rizikó tekintetében nem találtak különbséget (48), mások az utóbbi esetében azt gyakoribbnak észlelték (29).

GH szubsztitúciós kezelés hatására fokozódik a csontturnover. A kezelés során először – az első 12–18 hónapban – a reszorpció kerül előtérbe (4), ami átmeneti BMD-csökkenést is eredményezhet, majd túlsúlyra jut a formáció, s a BMD-értékek javulnak (45).

Rövidítések: ALD = aldosteron; AO = felnőttkori; BMC = csont ásványi anyag tartalma; BMD = csont ásványi anyag denzitása; CO = gyermekkori; GHD = felnőttkori növekedési hormon hiány; IGF-1-SDS = inzulinserű növekedési faktor-1 standard deviáció score; ITT = inzulinintolerancia teszt; OGTT = orális glukóztolerancia teszt; OC = osteocalcin; ucOC = alulkarboxilált osteocalcin; PHPT = primer hyperparathyreosis; PRA = plazma renin aktivitás; PTH = parathormon

Az adenohypophysis trophormonjai bazális, ill. stimulált szekréciójának változásai a PTH- és a szérumkalciumszint-változások során

13 igazoltan PHPT-s beteget (6 férfi és 7 nő, 15–76 év közöttiek, átlagos életkor 52,4 év) vontunk be a vizsgálatba. A parathyreoidea-adenoma műtete előtt és után 7 nappal meghatároztuk a Ca, P, PTH, illetve a bazális TSH, PRL, GH, FSH és LH szérumszintjét, valamint a mellő lebezy hormonok TRH + LHRH terhelésre adott reakcióját. A vizsgálatok során a betegek nem kaptak olyan gyógyszert, ami a Ca-, P- vagy hormonszinteket befolyásolhatta volna.

A TRH + LHRH teszt során reggel 7 órakor az ágynyugalomban fekvő betegeknek 0,2 mg TRH-t (Berlin-Chemie, Berlin, Németország) és 0,1 mg LHRH-t (Ferring, Kiel, Németország) adtunk be intravénásan, majd a 0., 15., 30., 60. és 120. percben vért vettünk a hormonmeghatározásokhoz (TSH-meghatározásra a 0., 30. és 60. percben került sor).

Az eredmények statisztikai értékelése a Statgraphics 5.1 programcsomag segítségével történt. Az adatok eloszlásának normalitását a kurtosis és a skewness, illetve ezek szignifikanciája segítségével vizsgáltuk. Normális eloszlású változók esetén a Student-féle egymintás t-próbát, a Pearson-féle korrelációs számítást végeztük el; nem normális eloszlás esetén rank statisztikai módszereket alkalmaztunk: Wilcoxon signed rank teszt, Spearman-féle korreláció. A pre- és posztoperatív bazális hormonértékek hányadosát használtuk, hogy normáloszlást nyerjünk, a stimuláció esetén pedig az alábbi formulát használtuk a hypophysis ingerelhetőségének értékeléséhez: posztoperatív csúcsérték – posztoperatív alapérték/preoperatív csúcsérték – preoperatív alapérték. A szignifikancia határának a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

A plazma reninaktivitás, az aldosteronszekréció, az inzulinszekréció és a glukózyanyagcsere változásai a PTH- és a szérumkalciumszint változásai során

Vizsgálatainkat – hogy beteganyagunk homogen legyen – 16 PHPT-ben szenvedő normotoniás és euglykaemiás betegen (13 nő, 3 férfi, 16–66 év között, átlagéletkor 49 év) végeztük el a hyperparathyreosist okozó parathyreoidea-tumor operációja előtt és 7 nappal a műtét után, írásos beleegyezésük alapján. A hisztológiai vizsgálat minden esetben igazolta a parathyreoideatumort; 3 esetben malignus, 13 esetben benignus volt az elváltozás. A betegeknek egyéb endokrin megbetegedésük nem volt. A body mass index alapján csoportosítva 20 kg/m² alatt 4 (17–19 kg/m²), 20–30 között 11, 30 felett (36 kg/m²) 1 beteg volt; az átlagos indexérték 23,5 kg/m², azaz betegeink 1 kivétellel nem voltak kövérek. A betegek a vizsgálat ideje alatt nem kaptak olyan gyógyszereket, amelyek a kalcium-anyagcserét, a plazma renin aktivitást, az aldosteront, vércukor- vagy inzulinértékeket ismerten befolyásolják, egyéb gyógyszereiket változatlanul kapták. 8 óras szigorú fekvés után reggel 7 órakor vettünk vért a bazális, majd 40 mg furosemid intravénás adása és négyórás orthostasis után a stimulált plazma renin aktivitás és aldosteronkoncentráció vizsgálatára, valamint meghatároztuk a nátrium (seNa), kalium (seK), kalcium (seCa), magnézium (seMg), foszfor (seP) és parathormon bazális szérumértékét. Műtét

előtt és a 8. posztoperatív napon határoztuk meg az éhomi glukóz- és inzulinkoncentrációkat, valamint ezen értékeket 75 g cukorral végzett orális glukóztolerancia teszt (OGTT) során a 0., 30., 60. és 120. perces időpontokban. A glukóz- és inzulinválasz mértékét az egyes időpontokban mért értékek által alkotott görbe alatti területtel (AUC) fejeztük ki; a számítást trapezoid módszerrel végeztük el. A vérnyomás változásait szintén regisztráltuk; műtét előtt és műtét utáni 6–8. napon 3–3 mérés átlagát számítottuk.

Az eredmények statisztikai értékelése a Statgraphics 5.1 programcsomag segítségével történt. A kis esetszám miatt rank statisztikai módszereket alkalmaztunk: Wilcoxon-féle signed rank tesztet és a Spearman-féle korrelációt, a vérnyomást kivéve, ahol a Student-féle egymintás t-próbát használtuk. Utóbbi esetben az eredményeket átlag ± S. D., egyébként medián + kvartilisek formájában adtuk meg. A szignifikancia határának a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

A kalcium-anyagcsere, a csontsűrűség és a PTH-szekréció változásai felnőttkori növekedési hormon hiányos betegekben, növekedési hormon (GH-) kezelés során

20 felnőtt, súlyos GH-hiányos beteget (9 nő, 11 férfi, életkor: 22–67 év között, átlagos életkor: 41,8 év) vizsgáltunk, 3 beteg GH-hiánya gyermekkorban, 17 betegé felnőttkorban kezdődött. A diagnózis felállításának ideje a GH-pótlás megkezdése előtt 1–16, átlagosan 6,5 évvel történt. A primer diagnózis 12 betegnél hypophysisadenoma volt; ebből hormonálisan inaktív 10, prolactinoma 1, műtét előtt hormonálisan át nem vizsgált 1 beteg volt; 7 beteg esetében craniopharyngeomát diagnosztizáltunk; 1 betegnél idiopathiás hyposomatotropinaemia állt fenn. 18 esetben történt hypophysisadenomektomia; azaz csak két betegünk nem esett át hypophysisműtéten. A súlyos GH-hiány kórisméjét a 17 többszörös hypophysishormon-hiányban szenvedő betegben az ITT (inzulintolerancia teszt) alapján (maximális GH-válasz < 3 ng/ml) állítottuk fel. A vizsgálatot akkor értékeltük, ha a vércukor 2,2 mmol/l alá csökkent, és megjelentek a hypoglykaemia klinikai tünetei. A 3 izolált GH-hiányos betegnél az ITT mellett elvégeztük az arginintesztet is (a maximális GH-válasz < 3 ng/ml). A betegek Genotropin (Pharmacia), Humatrope (Lilly) vagy Norditropin (Novo Nordisk) készítményt kaptak. Az indító dózis 0,5–0,8 NE/die között volt, amit a betegek este 8 órakor adtak be naponta a rendelkezésükre bocsátott pinnal intramuscularisan. A kezelés során a dózisémelés fokozatosan, alkalmanként 1 „kattintásnyival”, azaz 0,25–0,5 NE-gel történt.

Az IGF-1 értékeket SDS-re (standard deviáció score) konvertáltuk (IGF-1-SDS). Az SDS, amely egy kort és nemet figyelembe vevő standardizáló érték, megfelelő nagyságú referenciapopuláció adataiból regressziószámítás alapján megalkotott képlettel számolható ki. A „0” értékű SDS felel meg a normális, „referencia”-populációnak.

A csontsűrűséget (BMD) DXA-technikával (Hologic QDR 4500C készülék, Hologic Inc., Waltham, MA, USA) határoztuk meg a lumbalis 2–4. csigolyákon, a bal combnyakon és a nem domináns radius középső harmadában. A betegekben mért értékeket az életkornak és nemnek megfelelő átlagtól, illetve a fiatalkori csúcs-csonttömeg átlagától szóráségségben kifejezett eltérés formájában is megadtuk (Z-score, illetve T-score).

A kezelés megkezdése előtt, valamint 3, 6, 12, 18 és 24 hónapos hormonpótló kezelést követően seCa-, seP-, ALP-, PTH-meghatározást végeztünk el, valamint megha-

tározott ezen időpontokban (a 3. hó kivételével) a BMD, T- és Z-score értékeit is. A terápia biztonságának ellenőrzésére a kezelés előtt, 3, 6, 12, 18, és 24 havi kezelés után meghatároztuk a vérszámokat, a vese- és májfunkciókat, és ugyanezen időpontokban regisztráltuk az esetleges mellékhatásokat. A GH-kezelés megkezdése előtt minimálisan 3 hónappal megkezdjük az egyéb hiányzó hypophysishormonok megfelelő pótlását, a szubsztitúciós kezelések dózísát a vizsgálat ideje alatt nem módosítottuk.

A statisztikai számításokat az SPP 7,5 programcsomaggal végeztük; Student-féle egymintás t-próbát, illetve Pearson-féle korrelációanalízist végeztünk. Eredményeinket átlag ± S. D. megadásával fejeztük ki; a 0,05-nél kisebb „p”-értéket tekintettünk itt is szignifikánsnak.

A laboratóriumi meghatározásokra minden vizsgálatunkban a kereskedelmi forgalomban használatos kitek, illetve rutin módszerek segítségével került sor.

Eredmények

Az adenohipophysis trophormonok bazális, ill. stimulált szekréciójának változásai a PTH- és a szérumkalciumszint-változások során

A parathyreoidea-adenoma sikeres (hisztológiai vizsgálattal benignus adenoma) eltávolítását követően a műtét előtt magas seCa-értékek csökkentek ($3,08 \pm 0,27$ vs. $2,08 \pm 0,21$ mmol/l; $p < 0,001$), a korábban alacsony seP-értékek emelkedtek ($0,65 \pm 0,09$ vs. $0,95 \pm 0,26$ mmol/l; $p < 0,001$). Szintén szignifikánsan csökkent a műtét előtt kóros PTH-érték is ($4,30 \pm 3,74$ vs. $0,44 \pm 0,21$ ng/ml; $p = 0,01$). A bazális hormonértékek változását az 1. táblázat, a stimulált értékek változását a 2. táblázat szemlélteti.

A műtét után a TSH bazális szekréciója és ingerlésre adott szintjei magasabbak voltak, mint a műtét előtt. Ugyancsak szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk műtét után a PRL stimulált értékei vonatkozásában azoknál a betegeknél, akinél a bazális PRL-szintek a normálisnak elfogadott tartományba estek (< 18 ng/ml). A műtét előtti és utáni bazális PRL-szintek különbsége nem érte el a szignifikanciahatárt ($p = 0,07$). Hyperprolactinaemiás betegeknél (3 fő) a változások nem voltak szignifikánsak.

1. táblázat: A bazális hypophysis-hormonszekréció változásai műtét után*

Hormonok	n	Átlag	95% konfidencialimit	t-érték	p*	
TSH	13	2,39	1,37	3,42	2,96	0,02
nPRL ^b	10	2,23	0,85	3,60	2,02	NS
GH	13	3,05	1,44	4,65	2,77	0,02
fFSH ^c	4	1,19	0,87	1,51	1,91	NS
mFSH ^d	6	1,13	0,56	1,70	0,60	NS
fLH ^c	4	0,99	0,57	1,41	-0,10	NS
mLH ^d	6	2,01	0,33	4,36	1,12	NS

p* = műtét előtt vs. műtét után (Student-féle egymintás t-próba); ^a = posztoperatív bazális érték/preoperatív bazális érték; ^b = normoprolactinaemiás betegek; ^c = posztmenopauzás nőbetegek; ^d = m = férfi betegek; NS = nem szignifikáns; TSH = thyreoideastimuláló hormon; PRL = prolactin; FSH = folliculusstimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon

2. táblázat: A stimulált hypophysis hormonszekréció változásai műtét után*

Hormonok	n	Medián	z-érték	p*
TSH	13	1,33	2,6	*
nPRL ^b	10	1,83	2,45	**
fFSH ^c	4	0,50	2,01	*
mFSH ^d	6	0,80	0,21	NS
fLH ^c	4	0,60	1,64	NS
mLH ^d	6	0,79	0,62	NS

p* = műtét előtt vs. műtét után (Wilcoxon-féle signed-rank teszt); ^a = posztoperatív csúcserték-posztoperatív bazális érték/preoperatív csúcserték-preoperatív bazális érték; ^b = nPRL = normoprolactinaemiás betegek; ^c = f = posztmenopauzás nőbetegek; ^d = m = férfi betegek; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,02$; NS = nem szignifikáns
Rövidítéseket l. az 1. táblázatnál

Az FSH és LH esetében a műtét előtti és utáni bazális értékek nem különböztek számottevően egymástól sem a férfi, sem a nőbetegek esetében. Férfi betegeinknél (6 fő) az ingerelhetőségben sem tapasztaltunk változást e tekintetben, de postmenopausás nőbetegeinknél (4 fő) az FSH stimulálhatósága a műtét után szignifikánsan csökkent, míg az LH stimulálhatóságának csökkenése nem érte el a szignifikanciahatárt. Fiatal nőbetegeink kis száma statisztikai értékelést nem tett lehetővé. A bazális GH-szekréció szignifikánsan emelkedett a műtét után (1. táblázat). Nem tudtunk korrelációt igazolni a fenti hormonális változások és a kalcium- vagy a PTH-szintek csökkenése között.

A plazma reninaktivitás, az aldosteronszekréció, az inzulinszekréció és a glukózanyagcsere változásai a PTH- és a szérumkalciumszint változásai során

Ahogy az várható volt, a műtét után a korábban kórosan magas seCa-, SeMg- és PTH-szintek szignifikánsan csökkentek, míg a seP-értékek emelkedtek. Ezek a változások a tumorok sikeres eltávolításának tulajdoníthatók. A seNa- és SeK-koncentrációk nem változtak (3. táblázat). A műtét előtt mind a bazális és stimulált PRA, mind a stimulált aldosteronértékek emelkedettek voltak. Ezek az eredmények szekunder hyperaldosteronismus fennállását jelzik. A műtét után mind a bazális, mind a stimulált PRA- és ALD-érték szignifikánsan csökkent; a kóros értéktartományból a normálisba került. A részletes eredményeket a 4. táblázatban tüntettük fel. A PRA-értékek változása szignifikánsan korrelált a PTH-szintek változásával ($r = 0,6836$, $p < 0,05$, $n = 16$), de nem korrelált a kalcium- vagy a foszforkoncentrációk változásával (sorrendben: $r = 0,1805$, NS, $n = 16$ és $r = 0,2168$, NS, $n = 16$).

A műtét után úgy a bazális inzulinszintek, mint az OGTT során nyert AUC-értékek szignifikánsan csökkentek a preoperatív eredményekhez képest (5. táblázat). Mind a preoperatív, mind a posztoperatív értékek azonban a normális tartományon belül maradtak. A vércukorértékek nem változtak szignifikánsan (6. táblázat). Statisztikailag szignifikáns kor-

3. táblázat: Az ionkoncentrációk PHPT műtete előtt és után (n = 16)

Változó	Műtét előtt percentilis			Műtét után percentilis			p*
	25	50	75	25	50	75	
seCa (mmol/l)	2,77	2,85	3,11	1,92	1,98	2,18	< 0,001
seMg (mmol/l)	0,80	0,88	0,94	0,64	0,68	0,77	0,0031
seP (mmol/l)	0,57	0,68	0,84	0,64	0,87	1,08	0,0171
seNa (mmol/l)	142,0	142,5	143,0	142,0	144,0	145,0	NS
seK (mmol/l)	4,0	4,3	4,5	3,7	4,3	4,6	NS

p* = műtét előtt vs. műtét után (Wilcoxon-féle signed-rank teszt)

4. táblázat: Hormonértékek (PTH, PRA és ALD) PHPT műtete előtt és után (n = 16)

Változó	Műtét előtt percentilis			Műtét után percentilis			p*
	25	50	75	25	50	75	
PTH (pmol/l)	11,0	20,6	65,5	2,0	3,5	7,1	< 0,001
PRA _{bazális} (ng/ml/h)	0,71	1,79	5,10	0,40	0,70	0,87	0,0049
PRA _{stimulált} (ng/ml/h)	5,27	7,76	13,75	1,00	1,90	4,83	0,0031
ALD _{bazális} (pg/ml)	86,0	111,5	179,0	52,0	73,0	87,0	0,0258
ALD _{stimulált} (pg/ml)	344,5	392,5	619,0	163,0	236,0	323,0	0,0157

p* = műtét előtt vs. műtét után (Wilcoxon-féle signed-rank teszt); PTH = parathormon; PRA = plazmarenin aktivitás; ALD = aldosteron

5. táblázat: A bazális és stimulált (OGTT) inzulinértékek PHPT műtete előtt és után (n = 12)

Változó	Műtét előtt percentilis			Műtét után percentilis			p*
	25	50	75	25	50	75	
Inzulin _{ehomi} (mIU/l)	4,35	10,2	16,7	3,7	5,0	10,7	0,0218
Inzulin _{AUC} (mIU/l × min)	3839	5555	8114	2484	3296	5538	0,0218

p* = műtét előtt vs. műtét után (Wilcoxon-féle signed-rank teszt)

6. táblázat: A bazális és stimulált (OGTT) glukózértékek PHPT műtete előtt és után (n = 12)

Változó	Műtét előtt percentilis			Műtét után percentilis			p*
	25	50	75	25	50	75	
Glukóz _{ehomi} (mmol/l)	3,8	4,2	4,4	3,9	4,1	4,3	NS
Glukóz _{AUC} (mIU/l × min)	750,0	817,5	892,5	669,8	749,3	820,5	NS

p* = műtét előtt vs. műtét után (Wilcoxon-féle signed-rank teszt)

relációt az inzulin, illetve a PTH vagy az ionok változásai között nem sikerült kimutatnunk.

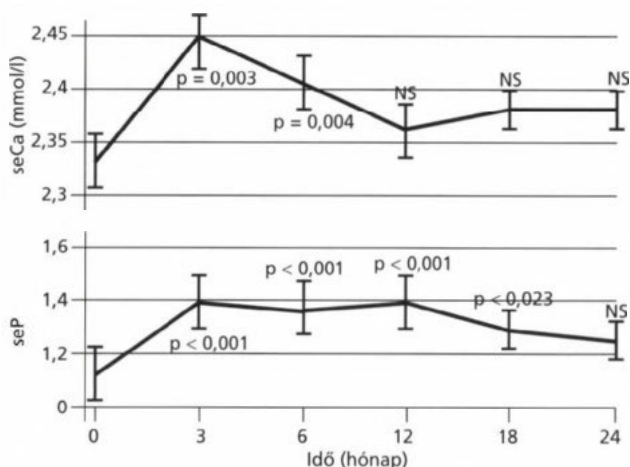
A vérnyomást tekintve, a systolés érték enyhén, de statisztikailag szignifikánsan ($p = 0,038$) csökkent, a diastolés érték nem változott a műtétet követően (műtét előtti átlag: $123,3 \pm 13,0/80 \pm 8,6$ Hgmm, műtét utáni átlag $116,7 \pm 13,5/77,3 \pm 8,8$ Hgmm).

A kalcium-anyagcsere, a csontsűrűség és a PTH-szekréció változásai felnőttkori növekedési hormonhiányos betegekben, növekedési hormon (GH-) kezelés során

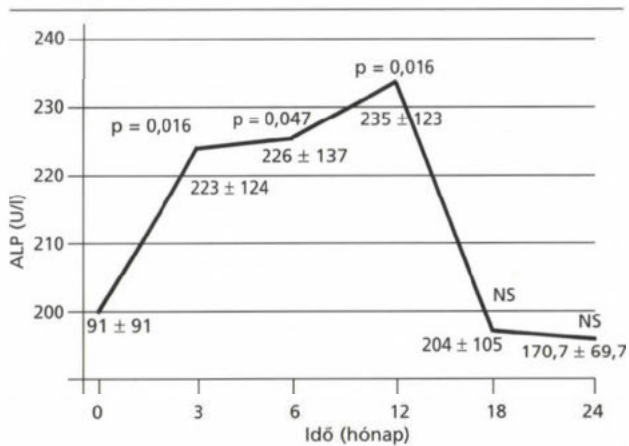
GHD-ben szenvedő betegek kezelése során a növekedési hormon indító napi adagja 0,5–0,8 NE, a normális IGF-1-SDS alapján meghatározott fenntartó átlagos napi dózisa 1,27 NE volt; a férfiak esetében 1,18 NE, a nőknél 1,38 NE. Az IGF-1 és IGF-1-SDS-értékek természetesen szignifikánsan emelkedtek. A kiindulási és a kezelés hatására bekövetkezett IGF-1-SDS változása között szignifikáns korreláció volt észlelhető ($r = 0,552$; $p = 0,014$).

A seCa-, seP-, ALP- és PTH-szintek változásait a kétéves kezelés során az 1., 2. és 3. ábrák szemléltetik. Látható, hogy az egyéves kezelést követő eredmények az alábbiak voltak (átlag \pm SD): az ALP ($189,9 \pm 97,9$ vs. $250,2 \pm 138,5$ U/l; $p < 0,001$) és a seP-értékek ($1,11 \pm 0,2$ vs. $1,33 \pm 0,3$ mmol/l; $p < 0,05$) emelkedtek, míg a seCa csak átmeneti emelkedést mutatott a 3. és 6. hónapban, de az első év végére már nem különbözött szignifikánsan a kiindulási értéktől; a PTH-érték csökkent ($3,95 \pm 0,45$ vs. $2,96 \pm 0,35$ pmol/l; $p < 0,002$); az osteocalcin féléves kezelés után emelkedett szignifikánsan, az év végére értéke lecsökkent a kiindulási szintre. A második év végére a korábbi szignifikáns változások megszűntek; valamennyi paraméter visszatért a kiindulási értékre.

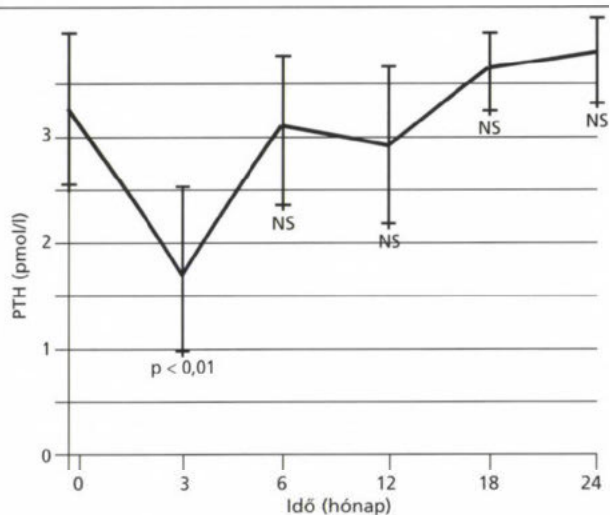
A betegknél a vizelettel történő Ca-ürítés nem változott statisztikailag szignifikánsan a kiindulási értékekhez képest egyik időpontban sem (az átlagértékek 0, 6, 12, 18, 24 hónap után sorrendben: 4,86; 6,38; 4,22; 4,43; 5,45 mmol/nap voltak).



1. ábra: A szérumkalcium- és -foszforértékek alakulása GH-kezelés során



2. ábra: Az alkalikus foszfatáz (ALP-) értékek alakulása GH-kezelés során

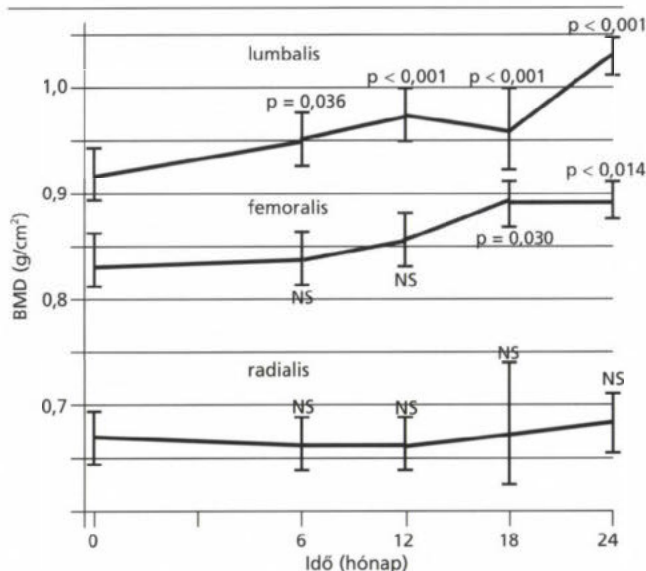


3. ábra: A parathormon (PTH-) értékek alakulása GH-kezelés során

A kezelés megkezdésekor – a WHO kritériumai alapján – 4 beteg csontsűrűsége normális volt, 9 beteg osteopeniásnak, 7 beteg osteoporoticusnak bizonyult.

A csont ásványi anyag tartalom paraméterei (BMD, T-score, Z-score) az első év végére kezdtek el emelkedni a lumbalis gerinc és a femur vonatkozásában, majd ez a javulás a 18. és 24. hónapig is tovább folytatódott. Az alkar értékei nem változtak (4. és 5. ábra). A második év végére a lumbalis gerinc denzitása $4,2 \pm 4,07\%$ -kal nőtt ($1,009 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,941 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$, $p < 0,001$), a femur BMD-je $2,7 \pm 4,17\%$ -kal ($0,886 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,836 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,01$) emelkedett, míg a radiális értékek gyakorlatilag nem változtak ($0,9 \pm 2,86\%$). A BMD és a PTH, illetve az ionok változásai között korreláció nem volt igazolható.

Az adatokat részletesebben analizálva megállapítható, hogy magasan szignifikáns korreláció áll fenn a kiindulási BMD, T- és Z-score, illetve a létrejött változások között (valamennyi esetben $p < 0,001$;

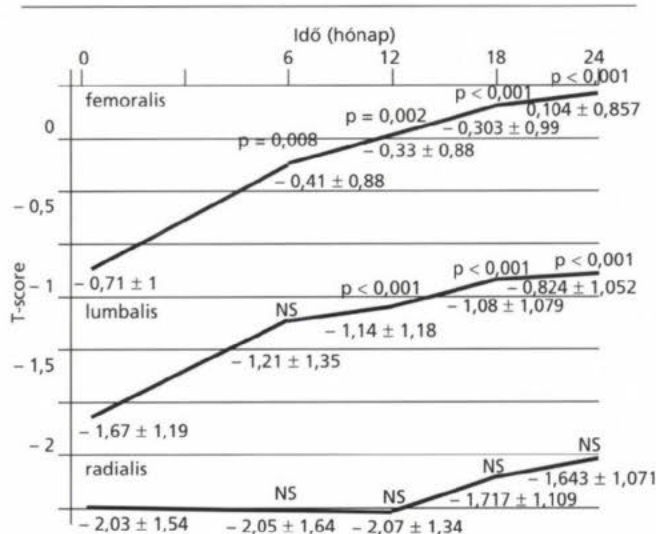


4. ábra: A csontdenzitás (BMD) alakulása GH-kezelés során

az r-értékek 0,764 és 0,924 között voltak). Nem volt ugyanakkor korreláció kimutatható a csontanyagcsere laboratóriumi paramétereivel kapcsolatban.

A férfiak és a nők BMD-változását összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a férfiak jobban reagáltak a növekedési hormon kezelésre: a lumbalis denzitás férfiaknál $5,54 \pm 1,14\%$ -kal, nőknél $2,36 \pm 1,39\%$ -kal nőtt, a radiális BMD-érték férfiaknál $2,11 \pm 0,88\%$ -kal, nőknél $0,79 \pm 0,63\%$ -kal emelkedett ($p = 0,024$); a femur denzitásnövekedése férfiaknál $3,73 \pm 1,40\%$, nőknél $1,28 \pm 1,12\%$ (NS) volt.

Az észlelési idő alatt a rutin laboratóriumi vizsgálatok nem mutattak kóros eltérést, mellékhatást 2 betegben észleltünk: átmeneti arthralgiát és/vagy myalgia, ami miatt dóziscsökkentésre nem volt szükség.



5. ábra: A T-score alakulása GH-kezelés során

Az adenohypophysis trophormonok bazális, ill. stimulált szekréciójának változásai a PTH-és a szérumkalciumszint-változások során

Vizsgálatunkban a hyperparathyreosist okozó adenoma eltávolítása után bekövetkező biológiailag és statisztikailag is szignifikáns seCa- és PTH-szint-csökkenés, valamint SeP-szint-emelkedés a műtét sikerességét jelezte. Az ezzel egyidejűleg létrejövő növekedés a TSH és a GH bazális szekréciójában, illetve a TSH és a PRL ingerelhetőségében felhívja a figyelmet az extracelluláris kalciumszint befolyásoló szerepére. Eddig humán vizsgálatokban a TSH-választ tanulmányozták legrészletesebben; akut kísérletes hyper- és hypocalcaemia, illetve krónikus kalciumszint-változással járó állapotok esetén is végeztek megfigyeléseket (13, 34). Saját megfigyeléseink egybecsengenek ezen vizsgálatok eredményeivel: hypercalcaemia esetén a TSH bazális szekréciója és a TRH-ra adott reakciója csökken. A jelenség pontos mechanizmusa ismeretlen, de több kísérleti adat lehet segítségünkre értelmezéséhez. Így kimutatták, hogy az extracelluláris hypercalcaemia stabilizálja a szekretoros granulákat a hypophysis sejtjeiben (22), valamint stimulálja a dopamin felszabadulását a hypothalamus sejtjeiből, mely viszont gátolja a trophormonrelease-t a hypophysisben. E feltevésből kiindulva, metoclopramid adásával a hypercalcaemia TSH-felszabadulást gátló hatását részben ki lehetett védeni (34). Úgy tűnik tehát, hogy a hormonszekréció direkt és indirekt gátlása egyaránt szerepet játszhat a hypercalcaemia hatásában. A TSH-szekréció ilyen irányú változása a negatív feed-back mechanizmustól függetlenül látszik; a thyroxin és trijóthyronin szérumszintjei nem változnak, úgy az idézett tanulmányok mint az általunk számos esetben végzett ellenőrzések alapján. Bár e megfigyelés háttere még tisztázatlan, Gillet (7) felveti a TSH-ra fokozódó pajzsmirigy-szenzitivitás vagy a fokozódó pajzsmirigyhormon-lebontás, esetleg a TSH biológiailag aktív formája relatív növekedésének lehetőségét hypercalcaemiás betegekben.

A prolactin vonatkozásában a humán vizsgálati eredmények nem egyértelműek (2, 47); az esetek többségében azonban az exogén vagy endogén hypercalcaemia bazális PRL-szintet, illetve TRH által indukált reakciót gátló hatásáról számolnak be. Mi ugyanezt találtuk normoprolactinaemiás betegeinknél: az operáció után ezek az értékek emelkedtek. Hyperprolactinaemiás betegeinknél viszont nem észleltünk szignifikáns változásokat. Ennek magyarázata nem ismert; felmerül a hyperprolactinaemiát kiváltó folyamat kalciumregulációtól való nagyobb függetlenségének lehetősége.

A gonadotrop hormonok és a GH változásairól hypercalcaemiában kevés humán adat áll rendelkezésünkre. Veldhuis (47) kísérletében akut exogén hypercalcaemiát hozott létre kalciuminfúzió segítségével, majd elvégezte a TRH + LHRH terhelést. Ilyen

körülmények között az FSH és LH bazális szintje nem változott az egészséges férfiaknál, azonban a stimulált szekréció szignifikánsan magasabb értéket adott a kontrollnál. Saját vizsgálatunkban nem kaptunk szignifikáns változásokat férfi betegeinknél, azonban postmenopausás nőbetegeink esetében az volt megfigyelhető, hogy műtét előtt, azaz hypercalcaemia esetén a gonadotrop hormonok stimulált szekréciója magasabb, mint a kalciumszint műtét utáni csökkenése esetén.

A GH-szintek más humán vizsgálatban nem módosultak számottevően hypercalcaemia során (47), saját vizsgálatunkban a GH bazális szekréciójának fokozódását észleltük a hypercalcaemia megszűnte után (a TRH + LHRH teszt nem megfelelő módszere a GH stimulálásának, ezért itt csak a bazális szekréció értékelendő).

Az extracelluláris kalciumszint reguláló szerepe mellett felvetődhet a PTH-szint csökkenésének direkt hatása is. Ugyanakkor a PTH részvételét ebben a folyamatban a szakirodalom cáfolja (13) (magunk sem találtunk korrelációt a leírt változások és a PTH-szintek között), bár egészségesekben PTH-infúzió hatására PRL-szint-emelkedést írtak le (47).

Összefoglalva, eredményeink arra utalnak, hogy az extracelluláris kalciumszint változása képes reverzibilisen módosítani, illetve regulálni egyes hypophysis-hormonok szekrécióját, illetve ingerelhetőségét.

A plazma reninaktivitás, az aldosteronszekréció, az inzulinszekréció és a glukóanyagcsere változásai a PTH- és a szérumkalciumszint változásai során

Experimentális vizsgálatok azt mutatták, hogy a kórosan magas PTH-koncentráció a reninrelease patológiai stimulátora lehet (12). Ugyanakkor azonban a klinikai adatok ellentmondások: néhány szerző az eredetileg magas plazma reninaktivitás és aldosteronértékek csökkenéséről számolt be a hyperparathyreosis sebészeti kezelését követően (6, 37), míg mások nem találtak különbséget a pre- és posztoperatív alapértékek (40, 44), ill. az angiotenzin-II-vel végzett stimulációra adott válaszok között (32).

Saját klinikai megfigyeléseink az experimentális adatokat támasztják alá: a renin-aldoszteron rendszer hiperaktivitását mutatják PHPT-ben, azaz szekunder hyperaldosteronizmust igazolnak még normotenzív betegeken is. A parathyreoidea műtete után a bazális PRA- és ALD-értékek csökkentek, a kórosból a normális értéktartományba kerültek. Először sikerült kimutatnunk, hogy PHPT esetén a plazma-renin-aldoszteron rendszer volumendeplicióval és orthostasissal való stimulálhatósága kórosan fokozott, és ez normalizálódik a műtét után. A PTH-értékek változása szignifikánsan korrelált a PRA változásával. A kis betegszám miatt a kalcium és a PRA korrelációjának hiánya nem zárja ki a hypercalcaemia hatását a plazma renin aktivitásra, illetve felmerülhet az ionizált kalcium szint változásainak oki szerepe is; utóbbi meghatározására jelen vizsgálá-

tunkban azonban nem volt mód. Ugyancsak elvi lehetőség a szekunder hyperaldosteronismus posztoperatív megszűnésének magyarázatára a PHPT-ben esetleg emelkedett ACTH-szekréció csökkenése a műtét után. A PTH újabb adatok szerint a mellékvesekéreg szteroidszintézisét is fokozni képes, ami egy más mechanizmussal szintén vérnyomás-emelkedéshez vezet (24).

Az előbbieket ellenére, az experimentális adatokat is figyelembe véve, az emelkedett PTH-szint jelentősége a fokozott reninszekrécióban bizonyítottan tűnik; a PTH önmagában képes lehet befolyásolni a plazma reninaktivitást és következményesen a vérnyomást.

Az inzulinrezisztencia, illetve hyperinsulinaemia és a hipertonia közötti patogenetikus kapcsolat lehetőségét már széleskörűen tanulmányozták (1. összefoglalóan 30). Az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinismus az elhízott nem inzulindependens diabetes mellitusban szenvedő betegeken kívül kimutatható nem kóvér, nem diabeteses hypertoniás betegek egy részében, és ezek aktuálisan még nem hypertoniás leszármazottain is. Az elsődleges ilyenkor az inzulinrezisztencia, melyhez kompenzatorikusan csatlakozik a hyperinsulinismus. A hyperinsulinismus következménye a fokozott szimpatikus aktivitás, a csökkent adrenalis medullaris aktivitás, melyek együttesen hypertoniához, hypertriglyceridaemiához és csökkent HDL-koleszterin-szinthez, ezeken keresztül fokozott cardiovascularis rizikóhoz vezetnek (30). Ennek a patológiás folyamatnak a biokémiai háttere napjainkig sem teljesen tisztázott; a nátriumretenció mellett az emelkedett intracelluláris szabad kalciumszint, a csökkent magnézium- és ATP-koncentráció (31) játszhat szerepet a patomechanizmusban. A genetikus predispozíció szintén valószínűsíthető (46).

Az inzulinszekréció zavarairól többen beszámoltak hypercalcaemiás, hypophosphataemiás állapotokban (PHPT, szekunder hyperparathyreosis, experimentális hypercalcaemia vagy foszfátdepláció esetén) (lásd összefoglalóan 19). Néhány szerző csökkent inzulinszekréciót figyelt meg foszfátdepláció (23), veseelégtelenséggel járó szekunder hyperparathyreosis (10) esetén, sőt, hemodializált betegeken parathyroidectomy után hypoglykaemiához vezető fokozott inzulinrelease-t is leírtak (27). Azonban a szerzők többsége hyperinsulinaemiát, ill. inzulinrezisztenciát talált PHPT-ben, szekunder hyperparathyreosisban vagy 1. típusú multiplex endokrin neoplasia szindrómához csatlakozó hyperparathyreosisban (5, 20, 21, 49). PHPT-ben az átlagos populációhoz képest a csökkent glukóztolerancia és diabetes mellitus incidenciája és prevalenciája szignifikánsan magasabb (19, 41). Ennek biokémiai magyarázataként felvetik az ún. parathyroid hypertensive factor (15), az islet amyloid polypeptide, más néven amylin szerepét, mely inzulinrezisztenciáért felelősé tehető anyag szekréciója a pancreas béta-sejtjeiből az inzulinnal szoros kapcsolatban történik, és melynek szintje PHPT-ben magasabb, mint a kontrollpopulációban (43). A PHPT sebészeti kezelése után a bazális és a stimulált inzulinszintek egye-

vizsgálataiban nem változtak (20, 49), más vizsgálatok szignifikáns csökkenésről számolnak be (5, 19).

Jelen tanulmányunkban szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető mind a bazális, mind a stimulált inzulinértékekben a PHPT-t okozó parathyreoidea-tumorok eltávolítása után, mely közvetve az inzulinszekréció csökkenését tükrözi. Azonban az értékek mind a pre-, mind posztoperatív időszakban a normális értéktartományon belül maradtak, és a vércukorértékek nem változtak szignifikánsan; nem tudtunk kimutatni szignifikáns korrelációt az inzulinértékek és a többi vizsgált paraméter változásai között, így a fentiek alapján az inzulinszekréció változásainak szerepét a PHPT-hez kapcsolódó hypertonia patogenezisében igazolni nem tudtuk.

A kalcium-anyagcsere, a csontsűrűség és a PTH-szekréció változásai felnőttkori növekedési hormonhiányos betegeknél, növekedési hormon (GH-) kezelés során

Az elmúlt évtized vizsgálatai alapján bizonyossá vált, hogy hypothalamus-hypophysisbetegségben szenvedő felnőttekben kialakuló GH-hiány miatt számos kóros tünet és jelenség alakul ki, melyeket összefoglaló néven GH-hiány-szindrómának neveznek (8). Hypothalamus-hypophysisbetegségben szenvedő személyekben a GH-hiány kialakulásának valószínűsége attól függ, hogy hány más hormon elégtelen elválasztása mutatható ki; minél több egyéb hypophysis-hormon szekréciója csökken, annál valószínűbb a hyposomatotropismus. Az izolált GH-hiány kialakulásának valószínűsége 45%, ha azonban még 3–4 hypophysis-hormon elválasztása károsodik, a GH-hiány valószínűsége közel 100%. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy számos, a GH-hiány-szindrómával kapcsolatos elváltozás rekombináns humán GH adásával mérsékelhető, illetve megszüntethető (9). A témával foglalkozó közlemények jelentős hányadában a GH adagját a testsúly alapján számították ki, figyelmen kívül hagyva a betegek egyéni érzékenységet (35). Vizsgálatunkban a betegek egyéni válaszkészsége, azaz a GH-ra adott IGF-1-válasz alapján meghatározott dózist alkalmaztunk. Kettő-négyhónapos GH hormonpótló kezelés hatására az IGF-1-SDS a normális tartományba került, s a megfigyelési idő alatt abban is maradt. A közelmúltig általánosan alkalmazott, a testsúly vagy testfelület alapján kiszámított GH dózis adása esetén a férfiak nagyobb adagot kaptak volna, mint a nőbetegek. Ez az adagolási mód azonban nem volt összhangban azzal a korábbi ismerettel, hogy az élettani GH-szekréció nőben nagyobb, mint férfiakban (14). A klinikai válasz, a szérumszint IGF-1-szintek normalizálódása alapján meghatározott individualizált GH-dózist alkalmazva azt észlelték, hogy testsúlyra számítva a nők nagyobb adagot igényelnek, mint a férfi betegek (18). A mi vizsgálatunkban is a nők a normális IGF-1-SDS eléréséhez nagyobb dózist igényeltek, mint a férfiak, ami azt demonstrálja, hogy a férfi GH-hiányos betegek GH iránti érzékenysége nagyobb, mint a nőbetegeké. A dózis titrálásnak je-

lentős előnyei vannak a testsúlyon alapuló meghatározással szemben: egyrészt a fenntartó kezelés adagja alacsonyabb, ezáltal csökken a kezelés költsége (1), másrészt jóval kisebb a túlkezelés kockázata, hiszen a cél a kornak és nemnek megfelelő normális IGF-1-szint elérése. A fokozatos dózisemelés is ezt, illetve a kezelés kezdetekor jellemzően előforduló mellékhatások (arthralgia, myalgia) súlyosságának csökkentését szolgálja. A csontsejtek a GH célszervei közé tartoznak. Ismeretes, hogy a GH a csontturnover fokozása révén hat a csontanyagcserére, tartós adásakor a csontformációra kifejtett hatása meghaladja a csontreszorpcióra kifejtett hatását. Irodalmi adatok a seCa-szint emelkedését, a kalciumürítés fokozódását (3), s más csontmetabolizmus-markerek szintjének emelkedését támasztják alá a kezelés első évében. Így beszámoltak a vizelet hidroxiprolin, piridinolin és dezoxipiridinolin, a szérum keresztkötések, mint reszorpciós markerek növekedéséről (36), s hasonlóan, az ALP, az osteocalcin, a prokollagen-I, mint formációs markerek szintjeinek emelkedéséről a kezelés első periódusában (3–18 hónap) (36, 45). Az osteocalcin gyors emelkedés után visszacsökken a kiindulási értékre; ez lehet egy éven belül (11), *Vandeweghe* 30 hónap után észlelte az OC-érték lecsökkenését az alapszintre (45). Saját eredményeink a seCa, seP, osteocalcin, ALP átmeneti emelkedése, a valószínűleg a seCa-emelkedésre reagálón csökkenő PTH-értékek az első évben alátámasztják az eddigi adatokat. Ugyancsak GH-hiányos, másik beteganyagban végzett vizsgálatainkban a szérum β -Cross-Laps jelentősen emelkedett voltát észleltük 24 hónap után is (39), valamint GH-kezelés hatására az osteocalcin féléves kezelés után szignifikánsan emelkedett, 1 év után kissé csökkent, míg az ucOC ellentétesen viselkedett; fél év után csökkent, majd visszatért a kiindulási értékre. A lumbalis BMD fél, a femoralis 1 év után emelkedett szignifikánsan. Az OC/ucOC arány csökkenése összefüggésbe hozható a csonttörések rizikójának fokozódásával. Pozitív korreláció volt észlelhető az OC és a lumbalis BMD, illetve T- és Z-score változásai között (16).

Felnőttkori GH-hiányban a BMD általában csökkent, ami GH-kezelésre fokozódik, férfiakban kifejezettebben, mint nőkben (17). Ezt igazolják saját eredményeink is; a kétéves kezelés során a férfiak százalékban kifejezett BMD-növekedése a nők értékének több mint kétszerese volt. A kis esetszámok miatt az izolált GH-hiányos és a multiplex hypophysis trophormonelégtelenséghez társuló GH-hiányos betegek adatait statisztikailag összehasonlítani nem tudtuk, de irodalmi adatok mellett szólnak, hogy izolált GH-hiány kezelése során is javulás észlelhető a csontsűrűségben (48), sőt, akkor is javul a csont ásványi anyag tartalma, ha a kezelés előtti érték a normális tartományban volt (26). A kedvező csontsűrűség-változások kialakulásához legalább egyéves kezelés szükséges; ezt rajtunk kívül mások is így találták (28). A hosszú távú kezelések (5–6 év) tapasztalatai azt mutatják, hogy ez a jótékony hatás tartósan megmarad, azaz a csontsűrűség, elsősorban a trabecularis csontszövet tekintetében, folyamatosan javul a kezelés során (26). A GH direkt csonthatásai

mellett ehhez hozzájárulnak extraskeletális hatásai is, azaz az izomtömeg és az izomerő növekedése. Férfiak általában érzékenyebbek a GH-ra ebben a tekintetben is: náluk jobban növekszik a BMD (17). A GH-kezelés elsősorban a trabecularis csontok ásványi anyag tartalmát növeli. Osteopenia vagy osteoporosis jelenléte felnőttkori GH-hiányos állapotban a tartós GH-kezelés indikációját jelentheti (42).

A kalcium- és csontmetabolizmusban észlelhető tranziens változások ellenére folyamatos BMD-növekedés magyarázata még további vizsgálatokat igényel.

Következtetések

A fentiekben ismertetett vizsgálatok eredményei alapján az alábbi fontosabb összefoglaló megállapítások tehetők:

- Primer hyperparathyreosisban a renin-aldoszteron rendszer hiperaktivitása és terheléssel szembeni fokozott érzékenysége áll fenn, amelynek a mellékpajzsmirigy-betegséggel való egyértelmű összefüggését bizonyítja az értékek normalizálódása a sikeres műtét után.

- A tartós hypercalcaemia általában gátló hatást fejt ki az adenohipophysis hormonszekréciójára; ezt az eddig ismert TSH és PRL példáján túl a GH esetében is igazoltuk.

- A felnőttkori növekedési hormon kezelés magyarországi bevezetésével, IGF-1-SDS által vezérelt adagolás mellett, az eddig ilyen ellátást nem kapható hypopituitaer betegek kezelése teljesebbé válhatott. A kalcium- és csontanyagcserére kifejtett jótékony, bifázisos időbeli lefutású, férfiakban markánsabban megfigyelhető GH-hatást napjaink szakirodalma egyértelműen megerősíti.

IRODALOM: *Abs, R., Bengtsson, B. A., Hernberg-Stahl, E. és mtsai:* GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, 703-713. – 2. *Ajlouni, K., Hagen, T.:* The effect of acute hypercalcaemia on growth hormone release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 40, 780-786. – 3. *Blok, G. J., Sips, A. J. A. M., de Boer, H. és mtsai:* Intestinal calcium absorption in growth hormone deficient adults, before and during growth hormone replacement therapy. In Szerk.: *Blok G. J.:* Growth hormone deficiency in adults: endocrine interactions before and during substitution. ICG Printing, Dordrecht, The Netherlands, 1995, 69-85. old. – 4. *Bravenboer, N., Holzmann, P., de Boer, H. és mtsai:* The effect of growth hormone (GH) on histomorphometric indices of bone structure and bone turnover in GH deficient men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1818-1822. – 5. *Furuto-Kato, S., Shimatsu, A., Kuzuya, H. és mtsai:* Insulin sensitivity and glycemic control before and after parathyroidectomy in a diabetic patient with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr. J.*, 1994, 41, 731-735. – 6. *Gennari, C., Nami, R., Gonelli, S.:* Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone system. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1995, 21, 77-81. – 7. *Gillet, C., Bergmann, P., Francois, D. és mtsai:* Low basal thyrotropin with normal thyroid function in primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1989, 121, 638-642. – 8. *Góth M., Laczi F., Rácz K.:* Növekedési hormonnal történő hormonpótló kezelés felnőttkorban. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2381-2382. – 9. *Growth Hormone Research Society. Con-*

sensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 379-381. – 10. Hajjar, S. M., Fadda, G. Z., Thanakitcharu, P. és mtsai: Reduced activity of Na(+)-K+ ATPase of pancreatic islets in chronic renal failure: role of secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992, 1355-1359. – 11. Hansen, T. B., Brixen, K., Vahl, N. és mtsai: Effects of 12 months of Growth hormone (GH) therapy on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 3352-3361. – 12. Helwig, J.-J., Musso, M.-J., Judes C. és mtsai: Parathyroid hormone and calcium: Interactions in the control of renin secretion in the isolated nonfiltering rat kidney. *Endocrinology*, 1991, 129, 1233-1242. – 13. Hiramatsu, K., Hasizume, K., Aizawa, T. és mtsai: Thyrotropin secretion in patients with hyperparathyroidism or hypoparathyroidism: effect of serum calcium on thyrotropin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 623-626. – 14. Ho, K. K. Y., Evans, W. S., Blizzard, R. M. és mtsai: Effects of sex and age on 24-hour profile of growth hormone secretion in man. Importance of endogenous estradiol concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64, 51-58. – 15. Ho, M. S., Lewanczuk, R. Z., Teh, B. H. és mtsai: Parathyroid hypertensive factor and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, 23, (Suppl. 2), 31-34. – 16. Hubina E., Lakatos P., Kovács L. és mtsai: Egyéves növekedési hormon (GH) kezelés hatása a csontsűrűségre (BMD), osteocalcin (OC) és alulcarboxilált OC (ucOC) szintekre GH hiányos felnőttekben. *Ca és Csont*, 2001, 4, (S1), 23. – 17. Johansson, A. G., Engström, B. E., Ljunghall, S. és mtsai: Gender differences in the effects of long-term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 2002-2007. – 18. Johansson, G., Rosén, T. és Bengtsson, B. A.: Individualized dose titration of growth hormone during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin. Endocrinol.* 1997, 47, 571-578. – 19. Kautzky-Willer, A., Niederle, B., Scherthaner, G. és mtsai: Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1993, 105, 158-162. – 20. Kautzky-Willer, A., Pacini, G., Niederle, B. és mtsai: Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin. Endocrinol.*, 1992, 37, 147-155. – 21. Kumar, S., Oluokoga, A. O., Gordon, C. és mtsai: Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol.*, 1994, 40, 47-53. – 22. Lemay, A., Labrie, F. és Drouin, D.: Stability of secretory granules containing growth hormone and prolactin from bovine anterior pituitary gland. *Can. J. Biochem.*, 1974, 52, 327-332. – 23. Levi, E., Fadda, G. Z., Ozbasli, C. és mtsai: Evolution of metabolic and functional derangements of pancreatic islets in phosphate depletion. *Endocrinology*, 1992, 131, 2182-2188. – 24. Mazzocchi, G., Aragona, F., Malendowicz, L. K. és mtsai: PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280, E209-E213. – 25. Merelli, F., Stojilkovic, S. S., Ilda, T. és mtsai: Gonadotropin releasing hormone induced calcium signaling in clonal pituitary gonadotrophs. *Endocrinology*, 1992, 131, 925-932. – 26. Mersebach, H., Sneppen, S. B., Feldt-Rasmussen, U.: Six years of GH substitution increases bone mineral density Z-scores. *Growth Hormone IGF Res.*, 2000, 10, 180-181. – 27. Nadkarni, M., Berns, J. S., Rudnick, M. R. és mtsai: Hypoglycemia with hyperinsulinemia in a chronic hemodialysis patient following parathyroidectomy. *Nephron*, 1992, 60, 100-103. – 28. Ohlsson, C., Bengtsson, B.-A., Isaksson, O. és mtsai: Growth hormone and bone. *Endocrine Rev.*, 1998, 19, 55-79. – 29. Peterkova, V. A., Koledova, E. B., Bezlapkiba, O. B. és mtsai: The natural history of isolated and multiple idiopathic GH deficiency. *Growth Hormone IGF Res.*

2000, 10, 141-145. – 30. Reaven, G. M., Lithell, H., Landsberg, L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 374-381. – 31. Resnick, L. M.: Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am. J. Med.*, 1992, 93, (Suppl. 2/a), 11-20. – 32. Rodriguez-Portales, J. A., Fardella, C.: Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure. *J. Endocrinol. Invest.*, 1994, 17, 307-311. – 33. Rosén, T., Wilhelmson, L., Landin-Wilhelmsen, K. és mtsai: Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 137, 240-245. – 34. Rödmark, S., Andersson, D. E. H.: Influence of metoclopramide on calcium inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54, 998-1001. – 35. Salomon, F., Cuneo, R. C., Hesp, R. és mtsai: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1797-1803. – 36. Sartorio, A., Conti, A., Monzani, M. és mtsai: Growth hormone treatment in adults with GH deficiency: effects on new biochemical markers of bone and collagen turnover. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993, 16, 893-899. – 37. Sotornik, I., Stribrna, J., Hronova, J. és mtsai: Changes in plasma renin and aldosterone after parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism. *Cas. Lek. Cesk.*, 1993, 132, 45-49. – 38. Sowers, J. R., Walker, S., Sollars, E. és mtsai: Inhibition of anterior pituitary hormone release by infusion of calcium chloride in the rat. *Endocrinology*, 1980, 106, 1809-1814. – 39. Szűcs, N., Tóth, M., Kovács, L. és mtsai: Effect of 12 and 24 months GH treatment on metabolic bone disease of adult patients with hypopituitarism. *International Congress of Endocrinology*, Sydney, 2000, 449. old. – 40. Takata, Y., Takishita, S., Koga, T. és mtsai: Hypotensive effects of nifedipine in patients with primary hyperparathyroidism: case reports. *Angiology*, 1989, 40, 1079-1082. – 41. Taylor, W. H.: The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and their relatives. *Diabet. Med.*, 1991, 8, 683-687. – 42. Walimaki, M. J., Salmela, P. I., Salmi, J. és mtsai: Effects of 42 months of growth hormone treatment on bone mineral density and bone turnover in growth hormone-deficient adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 545-554. – 43. Valdemarsson, S., Leckström, A., Westermark, P. és mtsai: Increased plasma levels of islet amyloid polypeptide in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 134, 320-325. – 44. Valvo, E., Bedogna, V., Gamaro, L. és mtsai: Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy. *Minerv. Electrolyte Metab.*, 1991, 17, 147-152. – 45. Wandeweghe, M., Taelman, P. és Kaufman, J.-M.: Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. *Clin. Endocrinol.*, 1993, 39, 409-415. – 46. Weidmann, P., Bohlen, L., de Courten, M.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. *J. Hypertens. Suppl.*, 1995, 13, S65-72. – 47. Veldhuis, J. D., Borges, J. L. C., Drake, C. R. és mtsai: Divergent influences of calcium ions on releasing factor-stimulated anterior pituitary hormone secretion in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 56-61. – 48. Wüster, C., Abs, R., Bengtsson, B.-A. és mtsai: Fracture rates and bone mass in patients with hypopituitary growth hormone deficiency (GHD). *Growth Hormone IGF Res.*, 2000, 10, 140-141. – 49. Yamagishi, K.: Pancretic exocrine and endocrine functions stimulated with secretin and thyrotropin-releasing hormone in patients with hyperparathyroidism. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 1992, 93, 494-504.

(Kovács László dr., Budapest, Szabolcs u. 35. 1135)

„Ahogyan tudásunk gyarapszik és egy dolgot jobban megértünk,
annak egyre egyszerűbbé kell válnia, nem pedig bonyolultabbá.”

M. M. Wintrobe

Fiatalkori elhízás és emelkedett vérnyomás diagnosztikájában alkalmazható határértékek, hazai reprezentatív felmérés alapján

Antal Magda dr., Regöly-Mérei Andrea dr., Nagy Katalin dr., Greiner Erika dr., Biró Lajos dr., Domonkos Andrea, Balajti Anikó, Szabó Csaba és Mozsáry Erzsébet

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Budapest (főigazgató: Ungváry György dr.)
Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest (igazgató: Rodler Imre dr.)
Táplálkozás-egészségügyi Főosztály (főosztályvezető főorvos: Antal Magda dr.)

Bevezetés: Középisikolás fiatalok (életkor 15–18 év) országos reprezentatív táplálkozás-egészségügyi felmérésére 1997–2000 között került sor. A szűrővizsgálat adatai közül a szerzők az antropometriai vizsgálat és a vérnyomásmérések eredményeiről számolnak be. **Módszerek:** Mintavételi eljárás: a reprezentatív mintavételi helyek a fővárosban háromlépcsős, a megyékben négylépcsős rétegzett csoportos véletlen mintavételezés alapján kerültek kiválasztásra. A felmérésben 3071 fiú és 3274 lány adatai voltak értékelhetők. Az antropometriai paraméterek közül a testtömeget, a testmagasságot, a derék- és csípőkörfogatot mérték. Kiszámították a testtömegindexet (TTI) és a derék/csipőkörfogot hányadosát. A vérnyomásmérés OMRON M4 automata vérnyomásmérővel történt. Ismételt vérnyomásmérésre két alkalommal került sor, legalább kéthetes időkülönbséggel, ha a systolés, illetve diastolés vérnyomás ≥ 135 és/vagy ≥ 85 Hgmm volt. Statisztikai elemzések SPSS for Windows 9,0 statisztikai programcsomaggal történtek. **Eredmények:** Az antropometriai paraméterek közül a nem- és korszpecifikus percentil megoszlást adták meg a testtömeg, a testmagasság, a derékkörfogot, a testtömegindex (TTI) és a derék/csipőkörfogot hányados vonatkozásában. Szoros korrelációt mutattak ki a derékkörfogot értéke és a TTI között. Emelkedett vérnyomásértéket az első mérés alkalmával a fiúk 14,1%-ában, a lányok 2,5%-ában találtak. A három alkalommal megjelentek körében a magas vérnyomás gyakorisága a fiúk esetében 7,5%, a lányok vonatkozásában 1,1% volt. A fiataloknak csupán 1%-a tudott magas vérnyomásáról. **Következtetések:** A reprezentatív felmérés referenciaértékeket szolgáltat a testtömeg, a testmagasság, a derékkörfogot, a TTI, a derék/csipőkörfogot hányados és a vérnyomásértékek vonatkozásában, a 15–18 éves korcsoportban. Továbbá adatokat nyújt a magas vérnyomás prevalenciájára és határértéket ad a soványság, a túlsúly, az elhízás megállapításához.

Kulcsszavak: serdülők, testmagasság, testtömeg, TTI, derék-körfogot, derék/csipőkörfogot hányados, vérnyomás percentil értékek

A representative epidemiological study for the diagnosis of obesity and hypertension in a Hungarian youth population. *Introduction:* A representative nutritional hygienic survey was performed in a population of secondary school students (ageing from 15 to 18 years) between the years of 1997 and 2000. Here-with, the authors give an account on the anthropometric and blood pressure studies. *Methods:* Sampling: the representative sampling sites were selected randomly. In the capital three-stage, in the counties four-stage stratified groups were assigned for the studies. The data for 3071 girls and 3274 boys were evaluated. Anthropometric parameters determined were as follows, body mass, body height, waist and hip circumference. The body mass index (BMI) and the waist/hip ratio was calculated. Blood pressure values were recorded using OMRON M4 automatic device. Repeated blood pressure measurements were performed twice at least \geq two weeks apart if the systolic blood pressure was 135 and/or the diastolic pressure was ≥ 85 mmHg. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows 9.0. *Results:* Out of the anthropometric parameters the gender and age-specific percentile distribution is given in regard to body mass, body height, body mass index (BMI), waist circumference, and waist/hip ratio. There was a strong relationship between the waist circumference and BMI. Elevated blood pressure values were found at the first recording in 14.1% of boys and in 2.5% of girls. In students who presented three times, the incidence of high blood pressure was 7.5% in boys and 1.1% in girls. Only 1% of students was aware of his or her hypertension. *Conclusions:* The representative survey provides reference values concerning body mass, body height, BMI, waist circumference, waist/hip ratio and blood pressure values in the age group of 15 to 18 years. It also provides data for the prevalence of hypertension and gives cut off values for the diagnosis of leanness, overweight and obesity.

Key words: adolescents, body height, body mass, waist circumference, BMI, waist/hip ratio, blood pressure percentile values

A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága mind a felnőttek, mind a gyermekek körében évről évre nő (1, 14, 17), és jelentős különbségek vannak az egyes országok között. Bevallás alapján a 15–24 éves fiatalok között az elhízottak (TTI > 30) arányát Olaszországban 1%-nak, Németországban 3%-nak, az Egyesült Királyságban 3,5%-nak, Belgiumban 4,1%-nak, Hollandiában 4,8%-nak, Ausztriában 5,2%-nak és Görögországban 11%-nak találták (28). Megemlítjük, hogy az 1992–1994 közötti hazai felmérés alapján a fiatal felnőtt férfiak 9,1%-a, a nők 8,1%-a volt elhízott, s ez az arány az életkorral jelentősen nőtt (4).

Az elhízást a szív- és érrendszeri megbetegedések és a 2. típusú cukorbetegség egyik fő oki tényezőjeként tartják számon. Több felmérés igazolja, hogy az elhízottak körében gyakoribb a magas vérnyomás, a dyslipidaemia és egyes daganatos megbetegedések (emlő, méh, petefészkek, epehólyag, vastagbél, végbél, prostata) előfordulása, és az elhízottak morbiditási aránya 50–100%-kal nagyobb, mint a ideális testtömegűeké (12, 15, 25). Nem elhanyagolható az a tény, hogy azon felnőttek körében, akik serdülőkori elhízottak voltak, jelentősen nagyobb a szív- és érrendszeri megbetegedések, illetve a cukorbetegség kialakulásának kockázata. Továbbmenve, az elhízott serdülők 25–50%-a felnőttkorban is elhízott marad (7, 25).

Epidemiológiai vizsgálatok szerint a serdülőkori magas vérnyomás prediktív értékű a felnőttkori hypertonia vonatkozásában, egyre több bizonyíték szolgál ugyanis arra, hogy az esszenciális hypertonia kialakulásának kezdete az élet első két évtizedére vezethető vissza (18, 39).

Mind az elhízás, mind a hypertonia primer prevenciója csak akkor lehet hatékony, ha ismerjük a fiatalok egészségi állapotát. E cél érdekében 1997 és 2000 között egy országos, komplex reprezentatív táplálkozás-egészségügyi felmérést végeztünk. Jelen közleményben a nem- és korszpecifikus antropometriai adatokat és vérnyomás értékeket ismertetjük.

Vizsgált személyek, mintavételi eljárás

A reprezentatív felmérésben a főváros és az ország középiskolás tanulói vettek részt. A fővárosban a mintahelyek kiválasztása háromlépcsős, rétegzett csoportos (cluster) véletlen mintarétegzéssel történt: elsődleges egységek a kerületek, a másodlagosak az iskolák (gimnáziumok, szakközépiskolák, szakmunkásképzők) és a végső mintavételi egységek az osztályok voltak. A megyékben négylépcsős módszert alkalmaztunk: az elsődleges egységek a megyék, a másodlagos egységek a települések, a harmadlagos egységek az iskolák és a végső mintavételi egységek az osztályok voltak. A fővárosban 10 kerület, 23 iskola 55 osztályában 1375 fiatal, illetve hét megyében 49 település, 108 iskola és 198 osztályában 4970 tanuló eredményeit értékeltük. A minta elosztása a rétegekben arányos volt, minden rétegből a tanulók kb. 1,5%-a reprezentálta az adott korcsoportot.

A vizsgálatokat a nemzetközi (5) és a hazai előírásoknak megfelelően (2) végeztük.

Antropometriai paraméterek meghatározása: mértük a tanulók testtömegét (SECA 707 sz. személymérleg), testmagasságát (SECA 220 sz. magasságmérő), derék- és csípőkörfogatót (szalagcentiméter); kiszámítottuk a testtömegindexet (TTI: kg/m^2) és a derék/csipőkörfogató hányadost (d/cs : cm/cm).

Vérnyomásmérés: OMRON M4 automata vérnyomásmérővel a nemzetközi (30, 40) és a hazai (32) irányelvek szerint történt. Abban az esetben, ha a systolés és/vagy diastolés vérnyomás $\geq 135/\geq 85$ Hgmm volt, ismételt vérnyomásmérésre került sor két alkalommal, legalább kéthetes időközönként. Magas vérnyomást akkor állapítottunk meg, ha a 15 éves fiatalok esetében $\geq 135/\geq 85$ Hgmm-t, illetve a 16–18 évesek vonatkozásában $\geq 140/\geq 90$ Hgmm-t mérünk.

Statisztikai kiértékelés: Az adatok az előre elkészített adatfeldolgozó lapokra kerültek. Az adatok rögzítése DataEase adatbázis-kezelőben történt, személyi rekordok formájában. Az adatbázis-kezelőből minden személyi rekordot SPSS for Windows 9.0 statisztikai programcsomag számára konvertáltuk, ahol a statisztikai elemzéseket végeztük. A csoportok közötti különbségek kimutatását ANOVA-módszerrel, a paraméterek közötti összefüggést Pearson's-féle korrelációval tanulmányoztuk. Az eredmények közlésekor az átlagértéket, a standard deviációt, a percentilmegoszlást és a korrelációs együtthatókat adtuk meg.

Eredmények

A középiskolások nem és kor szerinti megoszlását és az antropometriai paramétereit az 1. táblázat szemlélteti. A fiúk esetében 15 és 18 év között az átlagos testtömeg 7,4 kg-mal, a testmagasság 5,1 cm-rel, a TTI 1,3 kg/m^2 -rel, a derékkörfogató 3,4 cm-rel nőtt, míg a derék/csipőkörfogató hányadosa nem változott. A lányok vonatkozásában a testtömeg 2,1 kg-mal, a TTI 0,7 kg/m^2 -rel nőtt, a többi értékekben gyakorlatilag nem volt változás.

A testtömegindex, a derékkörfogató és a derék/csipőkörfogató hányadosának megoszlását a 2., 3. és 4. táblázatban adtuk meg. A testtömegindex alapján a fiatalokat a 10. percentilérték alatt soványnak, 85–95. percentil között túlsúlyosnak, a 95. percentil felett elhízottnak ítéltük. A derékkörfogató, a derék/csipőkörfogató hányadosa alapján visceralis elhízásra veszélyeztetettnek tartottuk mindazokat, akiknek ezen értékei a 85. percentilt meghaladták.

A tanulók 1%-a, azaz 45 fiú és 18 lány tudott hypertonia betegségéről. Kétharmaduk állt kezelés alatt. Megjegyezzük, hogy a statisztikai értékelésnél a kezelt hypertoniások értékeitől eltekintettünk.

A vérnyomásértékek korszpecifikus megoszlását a magyar ajánlásnak megfelelően elemeztük, azaz a 16–18 évesek értékeit összevontuk. Az első vérnyomásmérés alapján kapott kor- és nemspecifikus systolés és diastolés vérnyomás átlagértékeit az 5. táblázatban, ezek megoszlását a 6. táblázatban adtuk meg. A fiúk átlagos szisztolés vérnyomás értéke 11,7 Hgmm-rel magasabb, mint a lányoké. Az első mérés alapján a fiúk 14,1%-ának, a lányok 2,5%-ának volt

1. táblázat: Középiskolások antropometriai paramétereit ($\bar{x} \pm SD$)

Kor (év)	n (%)	Testtömeg (kg)	Testmagasság (cm)	TTI (kg/m ²)	Derék-körfogat (cm)	Derék/csőpő-hányados (cm/cm)
Fiúk						
15	722 (23,5)	61,7 ± 12,5	172,0 ± 7,7	20,7 ± 3,5	73,2 ± 8,6	0,83 ± 0,046
16	881 (28,7)	65,8 ± 14,3	174,5 ± 7,3	21,5 ± 4,2	75,2 ± 9,9	0,83 ± 0,048
17	805 (26,2)	67,1 ± 12,8	176,0 ± 6,7	21,6 ± 3,7	75,6 ± 9,0	0,83 ± 0,047
18	663 (21,6)	69,1 ± 12,5	177,1 ± 7,1	22,0 ± 3,5	76,6 ± 8,2	0,83 ± 0,045
Összesen	3071	65,9 ± 13,4	174,9 ± 7,4	21,5 ± 3,8	75,1 ± 9,1	0,83 ± 0,047
Lányok						
15	914 (27,9)	56,4 ± 11,2	163,4 ± 6,4	21,1 ± 3,8	68,8 ± 8,2	0,77 ± 0,049
16	846 (25,8)	56,9 ± 10,6	163,9 ± 6,4	21,2 ± 3,7	68,4 ± 7,9	0,76 ± 0,048
17	758 (23,1)	58,2 ± 10,6	164,1 ± 6,3	21,6 ± 3,6	69,2 ± 7,8	0,77 ± 0,050
18	756 (23,1)	58,5 ± 10,6	163,9 ± 6,9	21,8 ± 3,8	68,9 ± 8,3	0,76 ± 0,054
Összesen	3274	57,4 ± 10,8	163,8 ± 6,5	21,4 ± 3,7	68,8 ± 8,1	0,77 ± 0,05

TTI = testtömegindex

2. táblázat: Középiskolások testtömegindexének (kg/m²) megoszlása

Kor	Percentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Fiúk											
15 év (n = 722)	16,12	16,66	17,22	17,70	18,40	19,94	21,90	23,89	25,44	28,20	29,78
16 év (n = 881)	16,47	16,73	17,56	18,08	18,92	20,59	22,82	25,00	26,83	29,89	31,76
17 év (n = 805)	16,95	17,43	18,01	18,44	19,19	20,95	23,11	24,51	26,06	28,73	31,09
18 év (n = 663)	17,49	17,90	18,55	19,06	19,75	21,25	23,30	24,68	26,02	29,01	31,85
Összesen (n = 3071)	16,63	17,04	17,75	18,23	18,99	20,69	22,91	24,53	26,12	29,09	30,94
Lányok											
15 év (n = 914)	16,13	16,47	17,29	17,80	18,68	20,27	22,58	24,15	25,62	29,08	30,54
16 év (n = 846)	16,55	16,92	17,45	18,04	18,84	20,40	22,44	24,23	25,83	28,87	30,70
17 év (n = 758)	16,90	17,43	17,89	18,39	19,15	20,88	23,13	24,77	26,02	28,56	30,22
18 év (n = 756)	16,99	17,52	18,18	18,66	19,42	21,09	23,08	24,65	25,76	28,97	31,02
Összesen (n = 3274)	16,55	16,97	17,70	18,19	19,00	20,68	22,82	24,47	25,81	28,90	30,50

3. táblázat: Középiskolások derékkörfogatának (cm) megoszlása

Kor	Percentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Fiúk											
15 év (n = 722)	62,0	2,08	64,5	66,0	67,3	71,2	77,0	81,0	86,0	91,5	94,0
16 év (n = 881)	63,0	64,0	65,6	67,0	69,0	73,0	78,0	83,2	89,0	95,4	100,5
17 év (n = 805)	64,5	65,2	66,7	68,0	70,0	74,0	79,0	82,2	86,6	93,0	98,9
18 év (n = 663)	66,0	67,0	68,6	69,8	71,2	75,0	80,0	83,0	86,3	93,2	98,8
Összesen (n = 3071)	63,4	64,5	66,0	67,2	69,4	73,1	78,5	82,3	86,6	93,1	97,5
Lányok											
15 év (n = 914)	58,0	59,2	60,8	61,8	63,8	67,0	72,1	75,4	78,6	85,6	89,0
16 év (n = 846)	58,4	59,2	60,5	61,6	63,3	66,6	71,5	75,0	78,6	85,0	89,3
17 év (n = 758)	58,2	60,0	61,2	62,2	64,0	67,5	72,8	76,0	78,5	83,3	88,0
18 év (n = 756)	58,0	59,2	61,0	62,1	63,6	67,0	72,0	75,0	78,2	85,2	89,9
Összesen (n = 3274)	58,2	59,3	61,0	62,0	63,6	67,0	72,0	75,2	78,5	85,0	89,2

4. táblázat: Középiskolások derék/csipőkörfogat (cm/cm) hányadosának megoszlása

Kor	Percentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Fiúk											
15 év (n = 722)	0,75	0,76	0,78	0,78	0,80	0,82	0,85	0,87	0,88	0,90	0,92
16 év (n = 881)	0,75	0,76	0,78	0,79	0,80	0,82	0,86	0,88	0,89	0,92	0,94
17 év (n = 805)	0,75	0,76	0,77	0,78	0,80	0,83	0,86	0,88	0,89	0,92	0,93
18 év (n = 663)	0,76	0,77	0,78	0,79	0,80	0,83	0,86	0,87	0,89	0,91	0,93
Összesen (n = 3071)	0,75	0,76	0,78	0,79	0,80	0,83	0,86	0,88	0,89	0,91	0,93
Lányok											
15 év (n = 914)	0,69	0,70	0,71	0,72	0,74	0,77	0,80	0,82	0,83	0,85	0,87
16 év (n = 846)	0,68	0,69	0,71	0,71	0,73	0,76	0,79	0,82	0,83	0,85	0,86
17 év (n = 758)	0,68	0,69	0,71	0,72	0,73	0,76	0,80	0,81	0,83	0,85	0,87
18 év (n = 756)	0,67	0,69	0,70	0,71	0,73	0,75	0,79	0,81	0,82	0,85	0,86
Összesen (n = 3274)	0,68	0,69	0,71	0,72	0,73	0,76	0,79	0,81	0,83	0,85	0,86

5. táblázat: Vérnyomásértékek az első mérés alapján

Kor	Systolés RR (Hgmm)	Diastolés RR (Hgmm)	Pulzus (/perc)
Fiúk			
15 éves (n = 718)	119,4 ± 13,8	67,1 ± 8,9	79,4 ± 13,0
16–18 éves (n = 2324)	124,2 ± 13,3	69,1 ± 8,4	77,3 ± 13,2
Összes fiú (n = 3042)	123,1 ± 13,6	68,6 ± 8,6	77,8 ± 13,2
Lányok			
15 éves (n = 907)	110,0 ± 11,1	67,4 ± 7,4	81,4 ± 13,2
16–18 éves (n = 2354)	112,0 ± 11,3	68,8 ± 7,4	79,4 ± 12,3
Összes lány (n = 3261)	111,4 ± 11,3	68,4 ± 7,4	79,9 ± 12,6

RR = vérnyomás

6. táblázat: Középiskolások systolés/diastolés vérnyomásértékeinek (Hgmm) megoszlása

Kor	Percentil										
	3	5	10	15	25	50	75	85	90	95	97
Fiúk											
15 év (n = 718)	95/52	98/54	102/57	105/58	110/61	119/66	128/72	134/76	139/78	144/83	147/86
16–18 év (n = 2324)	101/54	103/56	107/59	110/61	115/64	124/69	133/75	139/78	142/80	146/84	149/86
Összes fiú (n = 3042)	99/53	102/55	106/58	109/60	114/63	123/68	132/74	138/77	141/80	146/83	149/86
Lányok											
15 év (n = 907)	90/55	93/56	96/59	99/60	103/62	109/67	117/72	121/74	124/77	130/81	133/83
16–18 év (n = 2354)	93/56	95/58	98/60	101/61	105/64	111/68	119/73	123/76	126/79	132/82	136/84
Összes lány (n = 3261)	92/56	94/57	98/59	100/61	104/63	111/68	118/73	122/76	126/78	131/82	135/84
Össz. 15 év (n = 1625)	92/54	94/55	98/58	101/60	105/62	113/67	122/72	128/75	132/77	139/81	143/85
Össz. 16–18 év (n = 4678)	95/55	97/57	101/59	104/61	108/64	117/68	127/74	133/77	137/79	143/83	146/85
Összesen (n = 6303)	94/55	96/56	100/59	103/61	107/63	116/68	126/73	132/77	136/79	142/82	145/85

emelkedett vérnyomása. Ezen fiatalok közül a fiúk 83%-a, a lányok 76%-a jött el az ismételt vérnyommérésekre. Három mérés alapján a magas vérnyomású fiatalok aránya fiúk esetében 7,5%-nak, lányok esetében 1,1%-nak bizonyult. Összességében a középiskolások 4,2%-ának volt magas vérnyomása. Ezeket a fiatalokat az iskolaorvosok további vizsgálatokra küldték, illetve gondozásba vették.

Megbeszélés

A Statisztikai Évkönyv adatai szerint 1998–2000 között a 15–18 éves fiatalok mintegy 74%-a volt középiskolás (26). Országos szinten, valamennyi 15–18 évesre vonatkozóan reprezentatívnak elfogadni eredményeinket ennek tudatában lehet.

Reprezentatív növekedésvizsgálatot *Eiben és munkatársai* 1982–1985 között végeztek (8, 9). Adataik szerint a 15–18 éves fiúk testmagassága 168,8–175,3 cm; a lányoké 161,2–162,3 cm volt. Eredményeiket saját adatainkkal összehasonlítva látható, hogy a 15 éves fiúk 3,2 cm-rel, a 18 évesek már csak 1,7 cm-rel voltak magasabbak, mint 15 évvel ezelőtt, a lányok esetében a különbség 2,2 cm, illetve 1,6 cm volt. Úgy tűnik tehát, hogy a növekedés üteme a 15 évesek körében felgyorsult, míg a 18 évesek esetében az akceleráció mértéke már nem ilyen kifejezett.

Míg felnőttek esetében a TTI és testsúly tömege között szoros korreláció van, azaz a TTI alapján eldönthető az adott személyről, hogy túlsúlyos, illetve elhízott-e, addig az adolescensek vonatkozásában mind a mai napig nem alakult ki egységes állásfoglalás (36). A határértékek megválasztásához általában a TTI percentil megoszlását választják, azonban a határértékek igen széles intervallumban mozognak, mi több,

a nomenklatura sem egységes (13, 38). Mindezek alapján az az álláspont alakult ki, hogy az egyes országoknak ki kell alakítani saját referenciastandardjaikat. Az összegyűjtött referenciaértékek alapján a végleges határértékek kidolgozására és egy nemzetközi adatbázis megteremtésére kerülhet sor (3, 17).

Országos reprezentatív felmérésünk során a nem- és korszpecifikus kategóriák felállításánál azt az elvet fogadtuk el, mely szerint, ha a TTI 85–95. percentil közé esik, akkor túlsúly, ha a 95. percentil fölött van elhízás áll fenn, soványaknak tekintettük azokat a fiatalokat, akiknek a TTI értéke a 10. percentilnél kisebb volt (11, 21, 36, 37). Emellett ismertek *Cole és mtsainak* (6) hat ország korszpecifikus TTI-adatainak összevonásával kiszámított határértékei, melyeket úgy alakítottak ki, hogy 18 éves korban érik el a túlsúly (TTI \geq 25) és az elhízás (TTI \geq 30) felnőttekre megadott határértékeit. Megjegyezzük, hogy vizsgálatunk szerint a kor- és nemspecifikus TTI-k esetében a TTI \geq 25, a 85–90. percentil; a TTI \geq 30 kg/m² a 95–97. percentil közé esett.

A felmérésünk alapján kialakított kor- és nemspecifikus határértékek referenciaértékként szolgálnak, lehetőséget nyújtanak annak megállapítására, hogy az adott percentilértékekhez tartozó TTI-értékek milyen kockázatot jelentenek a későbbiekben kialakuló táplálkozással összefüggő nem fertőző betegségek vonatkozásában.

Az intraabdominalis zsír felhalmozódását sokkal inkább tartják kockázati tényezőnek a szív- és érrendszeri megbetegedések szempontjából, mint a megnövekedett subcutan zsírtömeget (24). Az epidemiológiai vizsgálatokban a derékkörfogatot, illetve a derék/csípőkörfogat hányadosát fogadják el a visceralis zsírtömeg indikátorának (35). Mindeztideig Olaszországban, Spanyolországban és Angliában dolgoztak ki a derékkörfogat vonatkozásában percentilmegoszlást (29). Magyarországon elsőként mutatjuk be a derék, illetve a derék/csípőkörfogat hányados megoszlását. Kis esetszám mellett végzett korrelációs számításakor ugyan, de kimutatták, hogy a derékkörfogat sokkal erősebb korrelációt mutat a TTI-vel, mint a derék/csípőkörfogat a 12–18 éves fiúk és lányok esetében (22). Saját felmérésünkben a TTI és derékkörfogat közötti korreláció igen szoros (fiúk $r = 0,90$, lányok $r = 0,86$), míg a TTI és derék/csípőkörfogat hányadosa között ennél lényegesen gyengébb korreláció (fiúkban $r = 0,47$, lányokban $r = 0,29$) volt. Tekintettel arra, hogy a derékkörfogat mérésének eszközigénye elhanyagolható, kivitelezése gyors, bevezetése a hazai gyakorlatban is indokolt, annál is inkább, miután nemcsak a TTI-vel, de mint már jeleztük, a visceralis zsírtömegeg is korrelál (23), s mi több, kapcsolatba hozható az atherogen lipoproteinprofíllal (16) is.

Számos vizsgálat igazolta, hogy a serdülőkor vérvnyomása korrelál a fiatal felnőttkori vérvnyomással (12, 31, 39). *Farsang* (10) közlése szerint hazánkban a felnőtt lakosság 25–30%-ának van magas vérvnyomása. Korábban *Környei és mtsai* (19, 20), valamint *Török és mtsai* (41) a 14 év alatti gyermekek, *Páll és mtsai* (33) Debrecenben a 14–18 év közötti fiatalok vérvnyomásszűrését végezték el.

Országos reprezentatív felmérésünkben a diastolés vérvnyomásértékek nem változtak sem az életkorral, sem a nemmel összefüggésben, ugyanakkor a systolés vérvnyomásérték közel 12 Hgmm-rel volt magasabb a fiúk esetében. A systolés vérvnyomásban észlelt nemek közötti különbséget számos tanulmány kimutatta (27, 30, 33, 34). Az általunk alkalmazott határértékek (32) mellett az irodalomban egy másik kritériumrendszerrel is találkozunk, amennyiben magas-normális vérvnyomásnak tekintik azt az értéket, amikor a systolés és/vagy diastolés vérvnyomás a 90–95. percentil közé esik, s hipertónia áll fenn, ha az érték a 95. percentil felett van (39). Ez a beosztás véleményünk szerint azonban nem tartható. Hisz addig, amíg a fiúknál már a 90. percentilhez tartozó értékek a kóros tartományban vannak, lányoknál a 97. percentilnél is ettől messze elmaradnak, még a 18 évesek esetében is. Ennek alapján felvetődik a kérdés, hogy a kóros értékek vonatkozásában helyes-e a fiúk és lányok értékeit összevonni (32), vagy a nemek közötti különbséget kell tenni a vérvnyomás határértékeiben. A percentil-értékek alapján megadott kategóriák alkalmazása már csak azért sem tartható, miután a különböző országokban a kritikus percentil- (90–95.) kategóriákban jelentős különbségek vannak. Az előírásnak megfelelően három különböző alkalommal történt vérvnyomásmérés alapján a magas vérvnyomású fiatalok aránya jelentősen csökkent. Figyelembe véve, hogy a fiúk 0,9%-át, a lányok 0,4%-át kezelték magas vérvnyomás miatt, illetve, hogy az ismételt vérvnyomásmérésre a fiúk 83%-a, a lányok 76%-a jött el, így csak becslést értékünk van arra, hogy a fiúk mintegy 8,5%-ának, a lányok 1,5–2,0%-ának lehetett magas vérvnyomása. A kiszűrt fiatalokat az iskolaorvos további vizsgálatokra küldték, illetve gondozásba vették.

Eredményeink közül kiemeljük, hogy a TTI és a derékkörfogat, illetve a derék/csípőkörfogat hányados vonatkozásában kimunkáltuk a hazai standardokat, továbbá felhívtuk a figyelmet arra, hogy a magas vérvnyomású fiatalok jelentős része nem tud kóros értékéről, illetve nincs tisztában ennek következményeivel.

Köszönetnyilvánítás: A felmérés az ETT (050/96) és az OTKA (026 148/98) támogatásával készült.

Köszönetünket fejezzük ki a fővárosban és a megyékben az érintett ÁNTSZ főorvosainak, az iskolaigazgatóknak, a védőnőknek, s nem utolsósorban a vizsgálatban részt vevő tanulóknak, hogy segítségükkel, illetve részvételükkel a reprezentatív táplálkozásegészségügyi szűrővizsgálat megtörténhetett.

IRODALOM: 1. *Astrup, A.*: Obesity and diabetes. *Public Health Nutr.* 2001, 4, 389-390. – 2. Az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről. 1997. évi 47. törvény, *Magyar Közlöny*, 1997, 49, 3518-3525. – 3. *Bellizzi, M. C., Dietz, W. H.*: Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 173S-175S. – 4. *Biró, G., Antal M., Zajkás, G.*: Nutrition survey of the Hungarian population in a randomized trial between 1992-1994. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1996, 50, 201-208. – 5. *CIOMS*: Ethics and epidemiology; *International Guidelines for ethical review of epidemiological Studies*, Geneva,

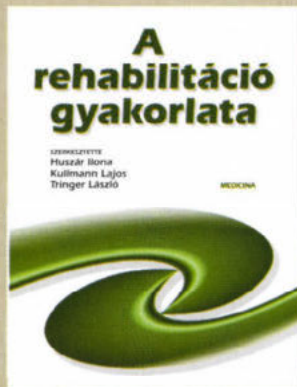
1991, 14-69; 7-23. old. – 6. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. és mtsa: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *B.M.J.*, 2000, 320, 1240-1243. – 7. Dietz, W. H.: Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J. Nutr.*, 1998, 128, 411S-414S. – 8. Eiben, O. G., Barabás, A., Pantó, E.: The Hungarian National Growth Study I. Reference data on the biological developmental status and physical fitness of 3-18 year old Hungarian youth in the 1980s. *Humanbiologia Budapestinensis*, S. 21, Budapest, 1991. – 9. Eiben, O., Németh Á., Barabás A. és mtsa: Adatok Budapest ifjúságának biológiai fejlettségéhez, és fizikai erőnlétéhez. *Humanbiologia Budapestinensis*, S.24., Budapest, 1998. – 10. Farsang Cs.: HOD Konferencia. *Magyar Orvos*, 2002, 10, 41. – 11. Flegal, K. M., Wei, R., Ogden, C.: Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 75, 761-766. – 12. Garrow, J. S.: Obesity. In *Human nutrition and dietetics* Szerk.: Garrow, J. S., James, W. P. T., Ralph, A. Churchill Livingstone, London, 2000, 527-545. old. – 13. Guillaume, M.: Defining obesity in childhood: current practice. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 126S-130S. – 14. Guo, S., Sallisbury, S., Roche, A.F. és mtsai: Cardiovascular disease risk factors and body composition. *Nutr. Res.*, 1994, 14, 1721-1777. – 15. Guo, S. S., Chumlea, W. C.: Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 145S-148S. – 16. Han, T. S., Van Leer, E. M., Seidell, J. C. és mtsa: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors. *B. M. J.*, 1995, 311, 1401-1405. – 17. *ILSI Europe Overweight and Obesity in Children Task Force: Overweight and Obesity in European children and adolescents.* ILSI Europe Report Series, ILSI Press, Belgium, 2000, 5-21. old. – 18. Környei V.: A gyermekkori hipertóniáról – a progresszív betegellátás szellemében. *Gyermekgyógyászat*, 1999, 5, 423-437. – 19. Környei V., Farkas J., Gyódi Gy. és mtsai: Longitudinalis vérnyomásvizsgálat iskoláskorban. *Gyermekgyógyászat*, 1988, 39, 93-103. – 20. Környei V., Gyódi Gy., Dóssa M. és mtsa: Primaer és secundaer hypertonia gyermekkorban. *Orv. Hetil.*, 1981, 122, 815-821. – 21. Kuczmański, R. J., Ogden, C. L., Grummer-Strawn, L. M. és mtsai: Advance data from Vital Health Statistics. CDC growth charts: U. S. National Center for Health Statistics, 2000, 314, 1-28. – 22. Lacroix de Oliveira, C., Veiga, G.V., Sichieri, R.: Anthropometric markers for cardiovascular disease risk factors among overweight adolescents. *Nutr. Res.*, 2001, 21, 1335-1345. – 23. Lean, M. E. J., Han, T. S., Morrison, C. E.: Waist circumference measurement as a measure for indicating need for weight management. *B.M.J.*, 1995, 311, 158-161. – 24. Ledoux, M., Lambert, J., Reeder, B. A. és mtsa: A comparative analysis of weight to height and waist to hip

circumference indices as indicators of the presence of cardiovascular disease risk factors. *Can. Med. Assoc. J.*, 1997, 157, 32S-38S. – 25. Lytle, L. A.: Nutritional issues for adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002, 102, S8-S12. – 26. *Magyar Statisztikai Évkönyv* 1998, 1999, 2000, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 1999, 37., 222. old. 2000, 37., 227. old. 2001, 37., 226. old. – 27. Marques-Vidal, P., Llobet, S., Carvalho Rodrigues, J. A. és mtsa: Cardiovascular risk factor levels in Portuguese students. *Acta Cardiol.*, 2001, 56, 97-102. – 28. Martinez, J. A.: Obesity in young Europeans: genetic and environmental influences. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, (S1)S56-S60. – 29. McCarthy, H. D., Jarrett, K. V., Crawley, H. F.: The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001, 55, 902-907. – 30. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension control in children and adolescents: Update on the 1987 Task Force Report on blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 1996, 98, 649-658. – 31. Nelson, M. J., Ragland, D. R., Syme, S. L.: Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressures. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 633-645. – 32. Országos Belgyógyászati Intézet, a Belgyógyász Szakmai Kollégium, a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása: A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia*, 1998, 52, 25-48. – 33. Páll D., Jenei Z., Katona É. és mtsai: Középkorúak vérnyomás szűrése során szerzett kezdeti tapasztalataink. *Magy. Belorv. Arch.*, 1999, 52, 292-297. – 34. Páll D., Katona É., Fülösi B. és mtsai: A serdülőkorú hypertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők. *Orvosi Hetilap*, 2001, 35, 1981-1996. – 35. Power, C., Lake, J.K., Cole, T.: Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int. J. Obes.*, 1997, 21, 507-526. – 36. *Report of a WHO Expert Committee: Physical status: the use and interpretation of anthropometry.* WHO Technical Report Series 854, Geneva, 1995, 263-311, 345-364. old. – 37. Roberts, S. B., Dallal, G. E.: The new childhood growth charts. *Nutr. Rev.*, 2001, 59, 31-36. – 38. Rolland-Cacher, M. F., Cole, T. J., Sempé, M. és mtsai: Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1991, 45, 13-21. – 39. Sinaiko, A. R.: Hypertension in children. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1968-1973. – 40. *Task Force on Blood Pressure Control in Children: Report of the second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987.* *Pediatrics*, 1987, 79, 1-25. – 41. Török, E., Gyárfás, L., Csukás, M.: Prediction of stable high blood pressure in adolescents. *Clin. Exp. Hypertens.*, 1986, 8, 547-555.

(Antal Magda dr., Budapest, Gyáli út 3/a. 1093
e-mail: h1311@selella.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,
Kullman Lajos, Tringer László

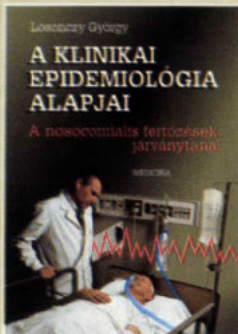
A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint 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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



A klinikai epidemiológia alapjai Szerkesztette: Losonczy György

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

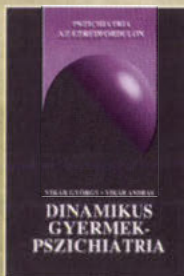
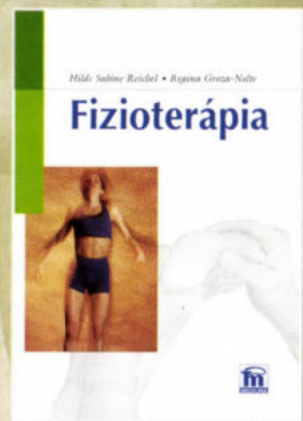
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 1028 oldal Bolti ár: 5200 Ft

Reichel • Groza-Nolte **Fizioterápia**

Fordította: Cholnoky Péter

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

Formátum: 194 × 275 mm Terjedelem: 592 oldal Bolti ár: 4700 Ft



Dinamikus gyermekpszichiátria Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

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

A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

DNS-chipek géneexpressziós mintázatok vizsgálatára és alkalmazásuk a diagnosztikában

Galamb Orsolya, Molnár Béla dr. és Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
MTA-Semmelweis Egyetem Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutató Csoport
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A nagy genom projekteknek köszönhetően egyre több ismeretünk van a különböző betegségek genetikai hátteréről. A több százszázalagos nagyságrendben is standardizált körülmények között, gyorsan, egyidejűleg elvégezhető molekuláris analízist lehetővé tevő microarray technológia alkalmassá vált a nagy genomikai, farmakogenetikai és proteomikai programok növekvő igényeinek kielégítésére. A microarray-k egyedülálló lehetőséget nyújtanak a géneexpresszió mennyiségi és minőségi vizsgálatára, a gének funkcióinak megértésére, a génhibák kimutatására és a polimorfizmus vizsgálatra. A géneexpressziós mintázatok vizsgálatával nyomon követhetők a különböző tumortípusok stádiumai, megkülönböztethetők a rák és más betegségek prognosztikai szempontból lényeges altípusai. A microarray-k használata gyorsabb, pontosabb diagnózist tesz lehetővé, a kockázat felmérése is megalapozottabb, és mindezek eredményeként egyénre szabott kezelési stratégia is kidolgozható. A microarray-k szerepe fontos a fertőző betegségek diagnosztikájában, továbbá kiválóan alkalmasak új diagnosztikai és terápiás célpontok feltérképezésére. A microarray-k klinikai gyakorlatban való alkalmazása ma még nem elérhető a technológia költsége miatt. A betegségekről szerzett információ gyarapodásával és az ipari méretű gyártás megvalósulásával azonban különböző betegségek diagnosztizálásának hatékony, szenzitív, specifikus és gyorsan eredményt adó eszközeivé válhatnak.

Kulcsszavak: DNS-microarray, DNS-chip, hibridizáció, géneexpressziós mintázat, cDNS, oligonukleotid, SNP-analízis, funkcionális genomika

DNS chips for gene expression analysis and their application in diagnostics. Due to large genome projects more and more genetic information and more and more data about genetic background of various diseases can be obtained. By means of microarrays thousands to hundreds of thousands of molecular analysis can be performed at a time, rapidly, under identical conditions, hereby microarrays provide a solution to continuously increasing throughput demands from large genomic, pharmacogenetic and proteomic programmes. Microarrays offer unprecedented opportunities for qualitative and quantitative analysis of gene expression, understanding gene function and detection gene alterations, polymorphisms. Microarray expression profiles will define stages of different tumor types and new prognostic subgroups in cancer and other diseases. For individual patients, more precise diagnosis and risk assessment based on expression profiles are already achievable, leading to more accurate determination of prognosis and more individually tailored treatment. Microarrays will play an important role in diagnostics of infectious diseases and identification of novel diagnostic and therapeutic targets. Wide-spread application of microarrays in clinical practice is not typical today, but their production on an industrial scale and the increased information provided by microarrays should assure their entry into clinical practice as very powerful, sensitive, specific and rapid tools of diagnostics of various diseases.

Key words: DNA microarrays, DNA chip, hybridization, gene expression pattern, cDNA, oligonucleotide, SNP analysis, functional genomics

A nagy teljesítményű biochip technológia drámai fejlődése segíti a biológiai kutatásokat és a betegségek molekuláris hátterének feltárását. A különböző

Rövidítések: cDNS = komplementer DNS; ECM = extracelluláris mátrix; MALDI-TOF = matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight; mRNS = messenger (hírvívő) ribonukleinsav; PCR = (polimerase chain reaction) polimeráz láncreakció; RT = reverz transzkripció; SDS = sodium dodecyl-sulphate, nátrium dodecyl-szulfát; SNP = single-nucleotide polymorphism, single-nucleotide polimorfizmus; SSC = saline-sodium citrate; STR = short tandem repeat

molekulákat szilárd felszínhez kötve tartalmazó array koncepciója nem új. Erre klasszikus példa a Southern blot (31), különösen a „dot blotnak” és „gridded librarynak” nevezett változatai. A DNS-microarray-k esetén – szemben a Southern blot és más hagyományos szilárd fázisú hibridizáción alapuló vizsgálattal – az ismert nukleotidszekvenciák találhatóak a szilárd hordozón, meghatározott elrendezésben, és az ismeretlen nukleinsav van szolubilizált (és jelzett) formában. A microarray-k nagyobb elemsűrűséggel rendelkeznek (> 100 próba elem/

1. táblázat: Microarray-t forgalmazó cégek és termékeik

Gyártó cég	Termék	Génszám	Detektálás	Felhasználás
Affymetrix Inc.	Genechip®	10 000–260 000 oligo	fluoreszcens	expressziós és polimorfizmus analízis, diagnosztika
Ambion	LandMark™Tissue Microarrays	több 1000		in situ expressziós analízis
BD Clontech	Atlas Nylon Arrays Atlas Glass Arrays	1176 cDNS 1081 cDNS	radioaktív izotópos fluoreszcens	expressziós analízis
Genomic Solutions Inc.	GeneMAP™	1152	fluoreszcens	expressziós analízis
Hyseq Inc.	HyChip™	több mint 8000 oligo	radioaktív izotópos vagy fluoreszcens	expressziós és polimorfizmus analízis, új gének azonosítása, szekvenálás, diagnosztika
Illumina Inc.	BeadArray™	50 000/köteg	fluoreszcens	SNP genotipizálás
Incyte Pharmaceuticals Inc.	GEM	1000–10 000 oligo/PCR termék	radioaktív izotópos vagy fluoreszcens	expressziós és polimorfizmus analízis, diagnosztika
Molecular Dynamics Inc.	Storm®, FluorImager®	10 000 cDNS	fluoreszcens	expressziós analízis, új gének azonosítása
Motorola Inc.	eSensor™		bioelektronikus chip	polimorfizmus és mutációs analízis, DNS szekvenálás, géntérképezés
Nanogen Inc.	Nanochip™ mikroelektronikus array	100 reakcióhely	fluoreszcens	diagnosztika, STR azonosítás
NEN Life Sciences Inc. és Perkin-Elmer Corp.	Micromax™	2400–4766 cDNS	fluoreszcens	expressziós analízis
Protogene Laboratories Inc.		több mint 8000 oligo	fluoreszcens	expressziós és polimorfizmus analízis
Sequenom Inc.	MassArray SpectroChip	250 lokáció/chip	tömeg-spektrometria	új gén azonosítás, térképezés, diagnosztika
Stratagene	Discovery-3 microarray	4000 cDNS	fluoreszcens	expressziós analízis, új gének azonosítása

SNP = single-nucleotide polymorphism, single-nukleotid polimorfizmus; STR = short tandem repeat

cm²), mint a hagyományos array-k. Egyik fő különbség az, hogy a porózus hibridizációs membránokat nem porózus üveg vagy szilikon alapúak váltották fel, melyek jelentősen csökkentik a reakciótér fogatot, megnövelik a reakció sebességét, ezáltal jelentősen csökkentik a reakcióidőt. A felismerést segítő fluoreszcens festékek, melyek a porózus membránok esetében erős aspecifikus háttérrel okoznak, a microarray-knél kiváló és érzékeny jelfeldolgozást biztosítanak lehetőséget teremtve a mennyiségi kiértékelésre, sőt két vagy több fluorofor egyidejű alkalmazásával kettő vagy több minta egy microarray-n való összehasonlítása is elérhető. A miniaturizált biochipek – melyek alatt leginkább a DNS-microarray-eket értik – több ezertől több száz ezer molekuláris analízis gyors, egyidejű, azonos körülmények között történő lebonyolítására használhatók, ezáltal alkalmassá váltak a nagy genomikai, farmakogenetikai és proteomikai kutatási programok folyamatosan növekvő igényeinek kielégítésére (26).

Dolgozatunk célja a DNS-microarray technika bemutatása a microarray-készítéstől az eredmények kiértékeléséig, és az új technológia kutatási és diagnosztikai alkalmazási lehetőségeinek felvázolása.

Microarray-k típusai

A microarray technológia az elmúlt 10 évben fejlődött ugrásszerűen, ezért a nomenklatúra még nem letisztult, sok irodalmi forrásban különböző, esetenként egymásnak ellentmondó meghatározások is előfordulnak. Az array-k tipizálása, csoportosítása is sokféle szempontból történhet (1. táblázat).

Összefoglalásunkban a továbbiakban „target”-nek a szilárd felszínre rögzített molekulákat (oligonukleotidokat, cDNS-molekulákat) nevezzük, „próba”-ként pedig az array-re analízis céljából rávitt, jelölt, a komplementer targetmolekulákhoz hibridizáló

molekulák (általában DNS) értendők. Bár egyes irodalmi adatok a microarray fogalmát az 1000-tól 10 000 targetes, közepes komplexitású array-re szűkítik (7), munkánkban a DNS-microarray technológia elnevezés magában foglalja a különböző targetdenzitású, de azonos elven működő array-eket is.

A szilárd szubsztrátra kötött targetmolekulák minősége szerint megkülönböztethetünk DNS, ezen belül oligonukleotid és cDNS-array-eket, valamint fehérjearray-eket, melyek targetmolekulái peptidok, antitestek. A különböző típusú membránokra élő baktériumsejtek is felkötethetők igen nagy sűrűségben.

A szilárd felszín anyaga szerint ismeretesek üveg, nejlon és műanyag alapú chippek. Az array-k készülhetnek „on-chip” technológiával (fotolitográfias és mikrotükrös maskless eljárások), vagy „off-chip” technológiával (kontakt és inkontakt nyomtatási technikák). Különleges array-típusokat képviselnek az Illumina nagy targetsűrűségű microbeades array-i és a Nanogen elektronikus array-technológiával gyártott flexibilis chipjei. Ezeket részletesebben a nyomtatási technikák fejezetben ismertetjük.

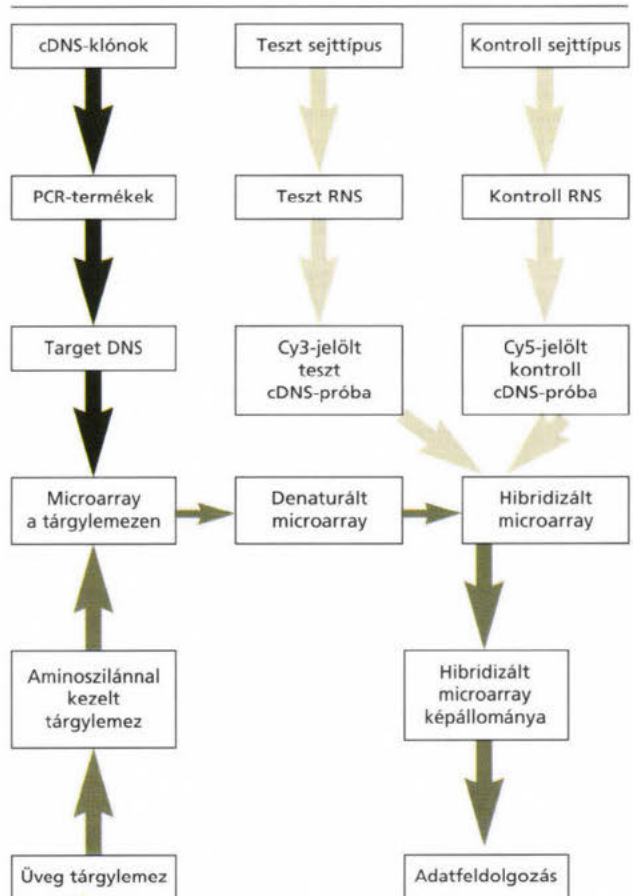
Komplexitás alapján elkülöníthetők az „aktív” chippek is nevezett alacsony komplexitású, 100–1000 targetes array-k, melyek elsősorban a diagnosztikában alkalmazhatók (Nanogen, MICAMTM), a már említett közepes komplexitású 1000–10 000 targetes szűkebb értelemben vett microarray-k, melyek globális génexpressziós mintázat vizsgálatára használhatók (Stanford, Clontech), és a nagy komplexitású, 100 000 vagy több felszínre kötött targetmolekulával rendelkező, globális polimorfizmus analízisre alkalmas array-k (Affymetrix, Protogene) (7).

A detektálás módja szerint izotópos, fluoreszcens és kemilumineszcens chiptípusok léteznek. A kimutatási eljárásokkal a próba DNS-ek és a szilárd felszínre rögzített komplementer targetmolekulák közti hibridizációt lehet kimutatni, de léteznek nem hibridizációs array-k is (Sequenom: MALDI-TOF-DNAMass Array), ahol a kimutatás tömegspektrométerrel történik, amely nagy pontosságú, nagy sebességű, és mintaigénye a hibridizációs array-kénél is kisebb (6–10 nl/minta, míg a hibridizációs array-kenél néhány µl). Az array felhasználási lehetőségei olyan széleskörűek, hogy funkcionális csoportosításuk külön fejezetben történik.

A cDNS-microarray technika

A cDNS-microarray-k segítségével lehetővé vált nagyszámú gén expressziójának összehasonlítása különböző sejtekben, szövetekben, ugyanazon típusú sejtek/szövetek eltérő állapotaiban (pl. fiziológias és patológiás állapot, adott drog adagolásával, ill. anélkül stb.). A cDNS-microarray technika lényege az, hogy a vizsgálatban szereplő génekkel komplementer ún. target oligonukleotidokat szilárd hordozóhoz – üveghez, plasztikhoz vagy nejlon alapanyagú membránhoz – kötik. Ezekhez hibridizáltatják például az adott sejtípusból származó RNS-ről ké-

szített jelölt egyszálú DNS-molekulákat, a próbákat. A hibridizáció mértékéből következtetnek a vizsgált gének expressziós szintjére (1. ábra). Az expressziós microarray-k legnagyobb problémája, hogy szemi-quantitatívak. Érdeemes néhány, a microarray-vizsgálat során alul- ill. túlexpresszálnak kapott gén esetén real-time PCR-vizsgálatot is elvégezni annak kimutatására, hogy a chipen kapott jelintenzitás valóban korrelál-e a gén expressziós szintjével.



1. ábra: Génexpressziós mintázat vizsgálata üveg microarray segítségével, fluoreszcens detektálással

A módszer a megfelelő sejtípusból/szövetből való teljes RNS vagy mRNS izolálásával indul. Az izolált RNS-ről reverz transzkripció során egyszálú cDNS-t készítenek. Ha elegendő mennyiségű kiindulási anyag (sejt/szövet) áll rendelkezésünkre, az RT során keletkezett cDNS közvetlenül a hibridizációs array membránra vihető. Ha azonban a minta kevés és nem nyerhető belőle elegendő mennyiségű RNS, az RT során keletkezett cDNS-t további PCR-reakció(k)ban szaporítják fel. A hibridizációban felhasználandó próbák (az előbbieket értelmében közvetlenül a cDNS vagy a további PCR-reakciók terméke) jelölése az RT, ill. a PCR során történik jelölt nukleotid beépítésével.

A próba-DNS-eket általában a reverz transzkripció során jelölik módosított nukleotidokkal. Nagy szenzitivitást biztosít, de speciális laboratóriumi körülményeket igényel a ³²P, ill. ³³P izotópos nukleotidos próba jelölés (Clontech, Superarray, Origene). A fluoreszcens jelölés hasonlóan érzékeny felismerést tesz lehetővé, az izotóppal ellentétben azonban nem veszélyes az egészségre, a detektáláshoz vi-

szont speciális leolvasókészülékre (fluoreszcens chip readerre) van szükség. A fluoreszcens festék közvetlenül köthető valamely, az RT során beépítésre kerülő nukleotidhoz, vagy másodlagos fluoreszcens jelölés valósítható meg a nukleotid amino-allil csoportjához való monoreaktív festék-észter kapcsolásával (Amersham, Ambion). A detektálás és az eredmények kvantitálása kemilumineszcencia-intenzitás mérésen is alapulhat. Ezen módszernél biotinált próbákat használnak a hibridizációhoz, a kimutatási reakció pedig streptavidin-konjugált enzim (alkalikus foszfatáz vagy tormaperoxidáz) és a kemilumineszcens szubsztatrát közti kemilumineszcens reakció (Superarray, Clontech). Hasonló elven teszi „láthatóvá” a digoxigenines próbák target oligonukleotidokhoz való kötését az antidigoxigenin-konjugált alkalikus foszfatáz, megfelelő szubsztatrát adagolása esetén (Genemed).

Napjainkban fejlesztették ki a kolorimetriás ezüstdetektálást, mely a fluoreszcens módszernél jóval olcsóbb (3).

A microarray hibridizáció előtt a jelölt próbákat meg kell tisztítani, azaz a nem beépült jelölt nukleotidokat el kell távolítanunk, és szükséges a próbaoldat koncentrációja, a próba DNS-ek reszuspendálása a megfelelő sókat, blokkoló reagenseket és detergenseket (SSC, SDS) tartalmazó hibridizációs pufferben (Microco, Qiagen).

A hibridizációs eljárást megelőzően előhibridizációt végeznek az egyenletes háttér biztosítására. Erre a célra heering sperma-DNS-t használnak a humán RNS eredetű próbák esetén. A próba-DNS-t denaturálják, mielőtt a microarray-re viszik. A hibridizáció hibridizációs kamrában történik, mely megfelelő páratartalmat és hőmérsékletet biztosít. A folyamat 65 °C-on vagy 42 °C-on zajlik. A humán RNS eredetű próbák hibridizációjakor általános és specifikus blokkoló reagenseket alkalmaznak: a CoT-1 DNS a humán repetitív DNS-t blokkolja, az élesztő DNS a nem specifikus hibridizációt gátolja. A hibridizációt követően az array-re nem kötődött próbákat szobahőmérsékleten lemosják.

A hibridizáció mértéke a próbamolekulák jelölésének megfelelően detektálható, izotópos jelölésnél Phosphorimagerrel [Cyclon/Packard Bioscience/], fluoreszcens próbajelölésnél fluoreszcens chip leolvasó készülékkel (ScanArray Lite, ScanArray4000, ScanArray5000XL (Packard Bioscience), GeneTac2000, GeneTacLSIV (Genomic Solution), GenePix 4000 (Axon), arrayWoRX (Applied Precision), ChipReader (Virtek) stb.]. A fluoreszcens leolvasókat általában két festékre (Cy3, Cy5) fejlesztették ki, de sok készülék tovább bővíthető több fluoreszcens festék által adott jel felfogására. Jelenleg az 5 µm felbontású készülékek általánosak. Az adatok feldolgozása és az eredmények kiértékelése számítógépes analízis programok segítségével történik. Ilyen szoftvereket számos chipgyártó cég hoz forgalomba: Array Vision (Imaging Research), GenePix (Axon), QantArray (Packard Bioscience), ImageGene, AutoGene (BioDiscovery), AtlasImage, AtlasNavigator (Clontech) stb.

Saját chip készítése

Sok chipgyártó cég egyre szélesebb körű információt nyújt a microarray-technológia különböző aspektusairól, „teljes megoldást” kíván biztosítani a felhasználóknak, próbakészítési protokolloktól és kitéktől az eredmények analízisére szolgáló számítógépes programokig. Ez a microarray technológia gyors laboratóriumi bevezetését teszi lehetővé, ugyanakkor költséges. A saját microarray-készítés ol-

csóbb megoldás lehet, és a felhasználó érdeklődési területéhez tartozó génszekvenciákra specifikus chippek előállítása mellett, lehetőséget nyújt az egyéni kutatási témához jobban igazodó eljárások kifejlesztésére és tökéletesítésére is (23).

A saját microarray készítésének első lépése a targetmolekulák kiválasztása, a megfelelő szekvenciák szintetizálása, tisztítása, minőségi ellenőrzése. A target-DNS-ek cDNS-klónok, cDNS klónok PCR-rel felszaporított inszertjei vagy PCR-rel amplifikált nyitott leolvasási keretek egyaránt lehetnek. Ha random klónokat választunk ki a cDNS-könyvtárból, akkor a leggyakoribb klónok dominálnak majd a microarray-n, ezért a szekvencia-ellenőrzött, nem redundáns klónkészletet érdemes előnyben részesíteni (20). Az érdeklődési területnek megfelelő klónkészletek elérhető áron beszerezhetők (Research Genomics, Genome Systems, Operon stb.) (23). A cDNS-klónok plazmidból vagy direkt bakteriális sejtlizátumból történő amplifikálása után a felszaporított target-DNS tisztítása következik etanolos vagy izopropanolos precipitációval vagy 96 lyukú PCR-tisztító kitek segítségével (TeleChem, Qiagen, Millipore). A megfelelő mennyiségű és tisztaságú target-DNS-t szilárd felszínre kötik.

Nyomatási technikák

A targetmolekulák szilárd felszínhez kötését az ún. nyomtatási technikák segítségével végzik, melyeknek két csoportját különböztetjük meg. Az „on-chip” technológia az oligonukleotidok *in situ* szilárd hordozón történő szintézisét, az „off-chip” pedig előre megszintetizált oligonukleotidok, ill. PCR-termékek felszínre vitelét.

A fényirányított kémiai szintézis módszerét – mely a szilárd fázisú szintézis és a fotolitográfias eljárás kombinációja – Fodor és mtsai fejlesztették ki, és legelőször a kaliforniai Affymetrix Inc. (Santa Clara, CA) gyártott és forgalmazott ilyen típusú chipket (11). A nyomtatási folyamat során a szubsztatrát felszín megfelelő pozícióit fotolitográfias maszkkal borítják be (kivéve azokat a helyeket, ahol az első nukleotid pl. timin), majd megvilágítják a felszínt. A maszkon kívül eső területek aktiválódnak, majd a megfelelő nukleoziddal (jelen példában timidinnel) történő inkubálást követően kémiai kötés jön létre az aktivált helyeken. Ezután más maszkat visznek fel [értelemszerűen ez a maszk más pozíciókban (pl. első nukleotid adenin) perforált], következik a felszín megvilágítása, majd a kémiai kötési lépés. A fenti folyamatot addig ismétlik, – mindig a megfelelő fotolitográfias maszkot alkalmazva – míg a kellő hosszúságú és bázissorrendű oligonukleotidok elkészülnek (pl. az Affymetrix 20–25mer oligonukleotidjai). Ezzel a módszerrel nagy target denzitású microarray-k állíthatók elő (Affymetrix: 250 000/cm²). A fotolitográfias szintézis előnye, hogy pontos, az egyes pontok mérete/térfogata állandó, így a chipke közti – nyomtatásból adódó – különbséget minimalizálja, ugyanakkor a lépésenkénti eltérő maszkok igen költségesek (26). Az ilyen típusú microarray-eknél tekintetbe kell venni azt is, hogy a rövid oligomerek miatt gyakran ún. kereszthibridizáció vagy nem specifikus kötődés következik be (34). Napjainkban az oligonukleotid array-k jóval olcsóbb, fotolitográfias maszok nem igénylő, ún. „maskless” előállítási technikáját dolgozták ki (29).

Az előre szintetizált oligonukleotidok vagy PCR-termékek szilárd hordozóra juttatása kontakt- vagy nem kontakt módon valósítható meg.

A kontakt szétosztás esetén a szilárd felszín és a nyomtató szerkezet között közvetlen kapcsolat van. Ebbe a csoportba tartoznak a minta (target oligonukleotidok) felvitelére különböző típusú tűket használó „pin printing” technikák.

Szükséges a szilárd felszín előkezelése, amely hidrogénkötéssel vagy kovalens kötés útján segít a target-DNS-eknek az array-felszín megfelelő pozícióiban való rögzítésében. A poli-L-lizinnel vagy aminoszilánnal kezelt felszín szabad aminocsoportjai a DNS-molekula cukor-foszfát gerincének foszfátcsoportjaival hidrogénkötést létesítenek (14, 30). Kovalens kötés alakul ki az aktív funkció csoportokat (mint aldehid, epoxi, vagy izotiocianát) biztosító bevonattal ellátott szubsztrátfelszín és az aminoszálított DNS-molekulák között (14).

Tömör tű (solid pin) alkalmazásakor csak néhány microarray nyomtatható egy mintafeltöltéssel, mivel mind a sík, mind a konkáv tömör tűre viszonylag kis mennyiségű minta vihető fel egyszerre (24). A nyomtató kapillárisok segítségével – melyeknek több altípusa ismeretes – e probléma áthidalható: a nagyobb mintatartó kapacitásnak köszönhetően nagyszámú microarray nyomtatható egy mintafeltöltéssel. A nyomtató kapillárisok belül üregek, és a különböző altípusú tűk, mint a „tweezer”, a „split pin” és a „microarray spotting pin” esetén eltérő alakú mélyedés található bennük, mely a tömör tűnél nagyobb mennyiségű minta ideiglenes tárolására szolgál (18, 28, 30). E nyomtatási technika segítségével 400–10 000/cm² target-sűrűség érhető el (közepes komplexitású array-k), előnye, hogy gyors, egyszerű és viszonylag olcsó. A „spotted array” technológiának is nevezett tűnyomatásos eljárás során a felületi feszültség megfelelő használatával, változtatásával gyorsan, megismételhetően precíz mennyiségű folyadékot lehet a felszínre juttatni. Mikroplate lyukaiba azonos mennyiségű anyagot tesznek, ezt vizsik át a membránra a nyomtató fejre erősített tű segítségével. Fontos azonban az, hogy minden array-pozícióban (ún. spotban) azonos mennyiségű anyag (target) legyen, ezt biztosítja a „Pin and Ring” és a „Flying Objective Scanning” technológia.

Nem kontakt szétosztásnál a nyomtatószerkezet nem érintkezik közvetlenül a felszínnel, hanem automata adagolóból lövik ki az oligonukleotidokat meghatározott térfogatú cseppjét. Ezen alapul az „ink-jet” technológia, melynek két fajtája a piezoelektromos és a syringe-soleinoid technika (8, 27). A fenti eljárás „buborék (bubble) jet”-nek nevezett változatának alkalmazásával a spotméret 25–30 µm-re csökkenthető, ezáltal a mintegy 4 cm²-es chipre 100 000 targetmolekula felvihető (15, 24).

A nyomtatási eljárást követően, az array utókezelése során inaktíválják a szilárd felszín bevonatának aktív csoportjait, eltávolítják a nem kötődött DNS-t, és denaturálással előkészítik a target DNS-t a hibridizációhoz (20).

Mikroarray-k funkciói, felhasználási lehetőségei

A mikroarray-k, amelyeket biochipeknek is neveznek, a biotechnológia egyik legfontosabb eszközévé váltak. A „biopróba”-molekulák ezreit immobilizálják szilárd felszínen, mely által lehetővé válik olyan biológiai és kémiai információk, mint a génexpressziós mintázat, a fehérjefunkciók vagy a gyógyszeraktivitás nagy teljesítményű monitorozása, kiértékelése. Széleskörűen alkalmazhatók a mo-

lekuláris biológiai alap kutatásban, a humángenetikában, a fertőző betegségek diagnosztikájában, használhatók genotipizálásra, génexpressziós mintázat vizsgálatára és a farmakogenomika fontos kutatási eszközeivé is váltak (7). A biochipek különböző típusainak a rákkutatásban különösen nagy a jelentősége. A tumoros megbetegedésekre való predispozíció vizsgálata single-nukleotid polimorfizmus (SNP) microarray-ekkel, a globális génexpressziós mintázat vizsgálata cDNS-array-ekkel történhet (17).

Az ún. globális array-k több ezer-tízezer gén expressziós szintjének párhuzamos vizsgálatát teszik lehetővé a legutolsó generációs microarray-k segítségével a genom jelentős részéről vagy akár a teljes genomról kaphatunk információkat.

Az ún. útvonal-specifikus array-k a genom kisebb része – közös jelátviteli útvonalhoz, géncsaládhoz tartozó vagy adott sejtfunkció megvalósításában részt vevő néhány tíz-száz gén – expressziós profiljának jellemzésére alkalmasak. Útvonal-specifikus array-eket fejlesztettek ki onkogének, tumorszuppresszor gének, angiogenesisrel és metastasisal kapcsolatos gének komplementer oligonukleotidjainak felhasználásával tumorok vizsgálatára. Szintén az útvonal-specifikus array-k segítségével szerezhetünk rövid idő alatt széleskörű információt az apoptózis, a sejtciklus, a különböző jelátviteli utak, számos citokin és kemokin, valamint receptoraik, nukleáris hormonreceptorok és regulátoraik, homeobox fehérjék, transzkripció faktorok, transzportfehérjék és ioncsatornák stb. génjeinek expressziós szintjéről. A fenti array-technika alkalmas a fehérje/DNS és fehérje/fehérje kapcsolatok valamint az ECM-alkotók és sejtheadhézió, a stressz és toxicitás hatásának molekuláris szintű vizsgálatára.

A mikroarray-k felhasználásuk szerint három fő csoportba sorolhatók (2. táblázat). A génexpressziós analízisen alapuló pontosabb diagnózis és kockázatbecslés már bizonyos körülmények között megvalósítható és egyre pontosabb prognózist, egyénre szabott kezelési stratégia kidolgozását teszi lehetővé. A legtöbb sejt folyamatosan változó mikrokozmoszhoz alkalmazkodik, és a változó körülményeknek megfelelően módosítja a génexpressziós mintázatát. A mikroarray-technika jól használható a sejt mikrokozmoszban bekövetkező változások – például hormonok, citokinek, toxinok, karcinogének, gyógyszerek stb. – hatására létrejövő sejtválasz tanulmányozására. Ezenkívül kiválóan alkalmas a tumorclusterek, azaz hasonló génexpressziós profilú tumorsejtcsoportok azonosítására, a hisztológiailag hasonló tumorok biológiailag és klinikailag szignifikáns altípusainak elkülönítésére. Az individuális tumorok és sejtpopulációk génexpressziós mintázatának ismerete újfajta betegségszétválogatáshoz és stádium megállapításhoz vezetett akut leukaemia, B-sejtes lymphoma, melanoma és mellrák esetében (6, 13, 25). Eisen és mtsai mintegy 8000 gén kifejeződésének vizsgálatával hét prostatarák-altípust különböztettek meg (9). Mindez igen lényeges a pontos diagnózis felállításában, és így a leginkább megfelelő terápia kiválasztásában.

Az antibiotikum rezisztencia gének expresszióját, illetve a különböző vírusaltípusokat kimutató microarray-k fontos szerepet játszhatnak a fertőző be-

2. táblázat: A biochipek klinikai alkalmazása

Fő alkalmazási területek	Betegség- és diagnosztikai módszer csoportok	Példák	Megjegyzés
Génexpresszió-analízisen alapuló diagnózis és kockázatbecslés	Tumorclusterek elkülönítése, új típusú betegségsztyalizozás, stádium megállapítás	Akut leukaemia (13) B-sejtes lymphoma (13) Melanóma (6) Emlőrák (25) Prostatarák (9)	Pontos diagnózis és prognózis, egyénre szabott kezelési stratégia kidolgozása
	Fertőző betegségek diagnosztizálása	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (12) HIV (19)	Gyors eredmény baktérium- és víruskultúrák nélkül
	Új diagnosztikai és terápiás célpontok feltérképezése	Tangier-betegség (21) Diabetes mellitus (2) Sitosterolaemia (4)	Szérum alapú diagnosztikai eljárások Vakcinák Immunterápia
Genotipizálás	Genetikai diagnosztika, betegségsztyalizozált SNP-k azonosítása (17)	Tumороk Diabetes mellitus Magas vérnyomás Asthma Gyulladásos bélbetegségek Szívkoszorúér-betegségek Gyógyszerérzékenység (5, 16)	Affymetrix (10, 33), Nanogen chipek
DNS-szekvenálás	Gének újrasztyalizozása, káros mutációk feltárása	Tumorpre-disztyalizozáció (BRCA1, p53)	A mutációs és sztyalizozációs munkákban a real-time PCR hatékonyan használható, és olcsóbb a chipeknél

tegségek diagnosztizálásában is. Segítségükkel patogénekre – pl. *Mycobacterium tuberculosis*, HIV – jellemző génsztyalizozációk ismerhetők fel (12,19). E diagnosztikai eszköz legfőbb előnye az, hogy gyorsan, baktérium illetve víruskultúrák nélkül kaphatunk eredményt.

A nagyszámú gén kifejeződésének gyors vizsgálata útján szerzett óriási tömegű információ lehetőséget nyújt arra, hogy a microarray-k segítségével újabb és újabb diagnosztikai és terápiás célpontokat térképezzünk fel. A legnagyobb kihívást a legígéretesebb targetek kiválasztása jelenti. Többféle stratégia létezik. Egyik a szövet- vagy tumorspecifikus géntércek azonosítása, melyek specifikusabb terápia kidolgozásának kiindulópontjai lehetnek. „Összegyűjthetjük” az adott betegség esetén túlexpresszált géneket, melyek membránhoz kötött vagy szekretált fehérjetermékeket kódolnak, így célpontjával szolgálhatnak a szérum alapú diagnosztikai eljárásoknak, valamint immunterápia és vakcinák kifejlesztéséhez. Különösen fontosak a tumorprogresszióval összefüggő gének, amelyek szintén ígéretes terápia-targetek (17).

A másik fő terület a microarray-k alkalmazásában a genotipizálás. A nagy genom projekteknek köszönhetően mára elérhetővé vált a genomszintű információ humán vonatkozásban is. A kutatások egyik iránya arra a kérdésre keres választ, hogyan befolyásolja a genetikai variáció – pl. a single-nukleotid polimorfizmusok (SNP-k), melyek a legáltalánosabb típusát képviselik a DNS-sztyalizozáció-variációknak a humán genomban – a környezeti kockázati tényezőkkel és a betegségekkel szembeni érzékenységet. Mivel a genetikai pre-disztyalizozáció fontos szerepet játszik a tumorok, a diabetes, a magas vérnyomás, az asthma, a gyulladásos bélbetegségek, a szívkoszorúér-megbetegedések, valamint a kedvezőtlen vagy

előnyös gyógyszerérzékenység kialakulásában, napjainkban a figyelem középpontjába került a betegségsztyalizozált SNP-k azonosítása (1). A humán genomban legalább minden ezredik nukleotid polimorf, a humán genom projekt előrehaladásával több, mint kétmillió SNP-t azonosítottak (32). Az SNP-k többsége indifferens, nincs funkcionális következményük. Azok az SNP-k, melyek a gének kódoló régióiban helyezkednek el, befolyásolhatják az aminosav-sorrenden keresztül a kódolt fehérje működését. A nem kódoló régióbeli SNP-k, melyek a splicingot változtatják meg vagy a gének promóter, enhancer, silencer régióiban találhatóak vagy kulcsfontosságúak bizonyos DNS-kötő fehérjék felismerő helyén, szintén fontosak lehetnek (17). Az Affymetrix fotolitográfiásan készített SNP-array-inek alkalmazásával lehetőség nyílik nagyszámú (1500–2000) szekvenciavariáns elemzésére egyetlen hibridizációval (10, 33). A bioelektronikus DNS-microarray-rendszer (Nanogen) segítségével számos SNP és egyéb nukleinsav-sztyalizozáció azonosítható percek alatt, ez a technológia ideálisan használható genetikai diagnosztikai célra. Mivel sok gyógyszer metabolizálódik a citokróm P450 útvonalon, ezért az útvonal génjeiben mutatkozó polimorfizmus jó indikátora lehet az egyénileg eltérő gyógyszer-érzékenységnek (5, 16).

A harmadik fő felhasználási terület a DNS-szekvenálás, mely során a vizsgált személyek véréből kivont, felszaporított DNS-t ún. re-sequencing array-k-re viszik fel. A már ismert gének újrasztyalizozására alkalmas ún. re-sequencing array-k hasznosak lehetnek az olyan káros mutációk feltárásában, melyek megléte megnöveli pl. a rák valószínűségét (BRCA1, p53 mutációk).

A DNS-microarray vizsgálat és a genetikai kapcsoltságú analízis kombinálásával új betegség-gének válnak azonosíthatóvá (2, 4, 21).

Következtetések

Az elmúlt 5 évben jelentősen megnövekedett a DNS-microarray-k szerepe a molekuláris biológiai kutatásokban, és néhány esetben a klinikai gyakorlatban is azonnali alkalmazást nyertek. A microarray-k egyedülálló lehetőséget nyújtanak a génexpresszió mennyiségi és minőségi vizsgálatára, a gének funkcióinak megértésére és a génhibák felismerésére, ezáltal lehetővé válik a génexpressziós mintázatok összehasonlításával a különböző típusú tumork stádiumainak nyomon követése, a rák és egyéb betegségek prognosztikai szempontból lényeges altípusainak megkülönböztetése. A microarray-k alkalmazása a klinikai gyakorlatban – potenciális hasznuk ellenére – ma még nem megoldott a technológia költséges volta miatt, de – használatukkal a betegségekről szerzett információ gyarapodásával párhuzamosan – elérhetőek lesznek mint a különböző betegségek diagnosztizálásának hatékony, szenzitív, specifikus és gyorsan eredményeket nyújtó eszközei (1). A sok ezer gén expressziós szintjének egyidejű monitorozása a génfunkciók nagyon széleskörű vizsgálatát teszi lehetővé, új metabolikus útvonalak, patogenetikai mechanizmusok, a betegségek előrehaladását jelző új indikátorok és új gyógyszer célpont molekulák válnak azonosíthatóvá.

IRODALOM: 1. Aitman, T. J.: DNA microarrays in medical practice. *BMJ*, 2001, 323, 611-615. – 2. Aitman, T. J., Glazier, A. M., Wallace, C. A. és mtsai: Identification of Cd36(Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nature Genet.*, 1999, 21, 76-83. – 3. Alexandre, I., Hamels, S., Dufour, S. és mtsai: Colorimetric silver detection of DNA microarrays. *Anal. Biochem.*, 2001, 295, 1-8. – 4. Berge, K. E., Tian, H., Graf, G. A. és mtsai: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000, 290, 1771-1775. – 5. Bertilsson, G., Heidrich, J., Svensson, K. és mtsai: Identification of a human nuclear receptor defines a new signalling pathway for CYP3 A induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 12208-12213. – 6. Bittner, M., Meltzer, P., Chen, Y. és mtsai: Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature*, 2000, 406, 536-540. – 7. Cuzin, M.: DNA chips: a new tool for genetic analysis and diagnostics. *Transfus. Clin. Biol.*, 2001, 8, 291-296. – 8. Dove, A.: Piezoelectric arrays. *Nat. Biotech.*, 2001, 19, 739. – 9. Eisen, M. B., Brown, P. O.: DNA arrays for analysis of gene expression. *Methods Enzymol.*, 1999, 303, 179-205. – 10. Fan, J.-B., Chen, X., Halushka, M. K. és mtsai: Parallel genotyping of human SNPs using generic high-density oligonucleotide tag arrays. *Genome Res.*, 2000, 10, 853-860. – 11. Fodor, S. P. A., Read, J. L., Pirrung, M. C. és mtsai: Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science*, 1991, 251, 767-773. – 12.

Gingeras, T. R., Ghandour, G., Wang, E. és mtsai: Simultaneous genotyping and species identification using hybridization pattern recognition of generic mycobacterium DNA arrays. *Genome Res.*, 1998, 8, 435-448. – 13. Golub, T. R., Slonim, D. K., Tamayo, P. és mtsai: Molecular classification of cancer: class discovery prediction by gene expression monitoring. *Science*, 1999, 286, 531-537. – 14. Guo, Z., Guilfoyle, R. A., Thiel, A. J. és mtsai: Direct fluorescence analysis of genetic polymorphism by hybridization with oligonucleotide arrays on glass supports. *Nucl. Acids Res.*, 1994, 22, 5456-5465. – 15. Harris, T. M., Massimi, A., Childs, G.: Injecting new ideas into microarray printing. *Nature Biotechnol.*, 2000, 18, 384-385. – 16. Ingelman-Sundberg, M.: Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutation Res.*, 2001, 482, 11-19. – 17. Kallioniemi, O. P.: Biochip technologies in cancer research. *Ann. Med.*, 2001, 33, 142-147. – 18. Khrapko, K. R., Khorlin, A. A., Ivanov, I. B. és mtsai: Hybridization of DANN with oligonucleotides immobilized in gel: a convenient method for detecting single base substitutions. *Mol. Biol.*, 1991, 25, 581-591. – 19. Kozak, M. J., Shah, X., Shen, X. és mtsai: Extensive polymorphisms observed in the HIV-1 cladeB protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nature Med.*, 1996, 2, 753-759. – 20. Latta, D., Boucher, C.: Microarray gene expression profiling: the basics. [http://www.biorobotics.com/Products/ Links to associated products and suppliers/ Application notes and technical tips](http://www.biorobotics.com/Products/Links%20to%20associated%20products%20and%20suppliers/Application%20notes%20and%20technical%20tips). – 21. Lawn, R. M., Wade, D. P., Garvin, M. R. és mtsai: The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J. Clin. Res.*, 1999, 104, R25-31. – 22. Maier, E., Meier-Ewert, S., Ahmadi, A. R. és mtsai: Application of robotic technology to automated sequence fingerprint analysis by oligonucleotide hybridisation. *J. Biotechnol.*, 1994, 35, 191-203. – 23. Maughan, N. J., Lewis, F. A., Smith, V.: An introduction to arrays. *J. Pathol.*, 2001, 195, 3-6. – 24. Okamoto, T., Suzuki, T., Yamamoto, N.: Microarray fabrication with covalent attachment of DNA using bubble jet technology. *Nat. Biotechnol.*, 2000, 18, 438-441. – 25. Perou, C. M., Jeffrey, S. S., van de Rijn, M. és mtsai: Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 9212-9217. – 26. Petrik, J.: Microarray technology: the future of blood testing? *Vox Sanguinis*, 2001, 80, 1-11. – 27. Schena, M., Heller, R. A., Theriault, T. P. és mtsai: Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics. *Trends Biotechnol.*, 1998, 16, 301-306. – 28. Schena, M., Shalon, D., Davis, R. W. és mtsai: Quantitative monitoring of gene expression patterns with complementary DNA microarray. *Science*, 1995, 270, 467-470. – 29. Singh-Ghassan, S., Green, R. D., Yue, Y. és mtsai: Maskless fabrication of light-directed oligonucleotide microarrays using a digital micromirror array. *Nat. Biotechnol.*, 1999, 17, 974-978. – 30. Shalon, D., Smith, S. J., Brown, P. O.: A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. *Genome Res.*, 1996, 6, 639-645. – 31. Southern, E. M.: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*, 1975, 98, 503-517. – 32. Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. és mtsai: The sequence of the human genome. *Science*, 2001, 291, 1304-1351. – 33. Wang, D. G., Fan, J.-B., Siao, C.-J. és mtsai: Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 1998, 280, 1077-1082. – 34. Wu, T. D.: Analysing gene expression data from DNA microarrays to identify candidate genes. *J. Pathol.*, 2001, 195, 53-65.

(Galamb Orsolya, Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: orsg@freemail.hu)

A Plus, HIV pozitívokat és AIDS beteget 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

MRSA-infekciókban is!

AZ ELSŐ OXAZOLIDINON

EGY ÚJ ANTIBIOTIKUS HATÓANYAGCSOPORT
ELSŐ TAGJA, EGYEDÜLÁLLÓ HATÁSMECHANIZMUSSAL...

Kezdetől győzelemre ítélve

Kiváló hatásspektrum valamennyi klinikailag jelentős
Gram-pozitív kórokozó ellen, beleértve az egyéb
antibiotikumokkal szemben már rezisztens törzseket is



A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük,
olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

OGYI-eng.szám: 6561/41/2001

ÚJ ZYVOXID™
linezolidinjekció
és -tabletta

Kezdetől győzelemre ítélve

PHARMACIA

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

Multirezisztens Gram-pozitív kórokozók ellen hatékony, új antibiotikummal (linezolid) szerzett első magyarországi tapasztalatok

Pulay István dr.¹, Konkoly Thege Marianne dr.², Zsirka Klein Attila dr.¹ Csapó Zsolt dr.¹, Flautner Lajos dr.¹ és Tihanyi Tibor dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest (igazgató: Flautner Lajos dr.)¹
Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest (főorvos: Bán Éva dr.)²

Bevezetés: A sebészeti betegek körében jelentősen megnőtt a multirezisztens, Gram-pozitív baktérium által okozott infekciók száma, miközben kevés hatékony antibiotikum áll rendelkezésre. Az e területen alkalmazható, új antibiotikumcsalád – az oxazolidinonok – első, a klinikai gyakorlatba bevezetett tagja a linezolid. A vegyület a baktériumok fehérje szintézisét korai fázisban gátolja. **Célkitűzések:** A Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinikáján 1999–2001-ben a linezolid – humán, III. fázisú klinikai vizsgálatát végezték az alkalmazás hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére. **Módszer:** A szerzők 21 multirezisztens, Gram-pozitív baktérium által okozott infekcióban szenvedő beteget kezeltek intravénásan, ill. per os. Az átlagos életkor 57 év volt. Linezoliddal azokat a betegeket kezelték, akiknek a klinikai gyakorlatban hagyományosan választott antibiotikumok alkalmazása különböző okok miatt – vesekárosodás, hypacusis, tartós orális alkalmazás javallata – hátrányos lett volna, vagy előzetesen vancomycin kezelésben részesültek. **Eredmények:** Gyógyult 16, klinikailag gyógyult, de mikrobiológiailag nem 1, mikrobiológiailag gyógyult és klinikailag változatlan maradt 1 beteg. Egy esetben a linezolid kezelést követően a methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* hordozás megszűnt. Két beteget veszítettek el. A halál oka pneumonia és mediastinitis, illetve diffúz peritonitis és veseelégtelenség volt. Egy beteg gyógyszer-intolerancia miatt a vizsgálatból kilépett. **Következtetések:** A linezolid alkalmazása biztonságosnak és hatékonynak bizonyult. Kevés mellékhatást tapasztaltak. Alkalmazásának kontraindikációja egy esetben sem merült fel. Polimikrobiális fertőzések esetében szabadon kombinálható más antibiotikumokkal.

The first clinical experiences in Hungary, with a new, effective antibiotic (linezolid) against Gram-positive infections. *Introduction:* The occurrence of gram-positive infections caused by multiresistant organisms has increased significantly in general, particularly among the surgical patients, and only a few effective antibiotics are available. A new and effective, synthetic antibiotic, against gram-positives is the oxazolidinon group, that electively inhibits bacterial protein synthesis in the early phase. Linezolid, the first member of this group to be used in clinical practice is the linezolid was studied. *Aims:* The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of linezolid in the gram-positive infections of surgical patients. *Methods:* A 3rd phase, clinical trial was conducted at the Semmelweis University 1st Surgical Department in the period of 1999–2001. Twenty-one patients with gram-positive infections were enrolled to this study. The mean of age was 57 years. Patients were selected for linezolid treatment in whom the conventional anti-gram-positive antibiotic therapy caused difficulties. *Results:* Sixteen patients out of 21 recovered, one patient was cured clinically, but not microbiologically, and one case showed microbiological cure with clinical failure. In one case the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriership was cured. Two cases had a fatal outcome. The causes of death were mediastinitis plus pneumonia in one case, and diffuse peritonitis with renal insufficiency in the other. Withdrawal from the study occurred in one case, due to drug intolerance. *Conclusions:* The linezolid administration proved to be safe and effective even in those cases, in which either hypacusis or decreased renal function persisted, or oral intake was advantageous. Contraindication of linezolid therapy did not occur. Few side effects were observed. If the infection was polymicrobial, the linezolid could be combined with other antibiotics. Further investigations are mandatory to evaluate the role of linezolid in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriership.

Kulcsszavak: sebészet, Gram-pozitív infekciók, antibiotikumkezelés, linezolid

Key words: surgery, gram-positive infections, antibiotic therapy, linezolid

Az antibiotikumok alkalmazása óta változik a Gram-negatív és a Gram-pozitív fertőzések előfordulási gyakorisága (6). Különösképpen a nosocomiális infekciókban jelentősen növekedett a Gram-pozitív infekciók előfordulásának aránya, melyeket egyre gyakrabban okoznak multirezisztens baktériumok (3). Még az a félelem is jogos, hogy ún. „super bug”, azaz minden antibiotikummal szemben rezisztens kórokozó jelenik meg.

Az előbbieken említett általános tendencia a sebészeten is érvényes. A sebészi betegek fokozott mértékben hajlamosak Gram-pozitív infekciókra, mert az operált betegek idősebbek, több krónikus betegségben szenvednek, más tényezők is rontják az immunstatu-ukat, és egyre nagyobb megterhelésű műtéteken esnek át (5). Az antibiotikumrezisztens törzsek által okozott fertőzések nehezebben kezelhetők, kórlefo-lyásuk súlyosabb és a halálozás is magasabb (1).

A gyógyszerfejlesztők régi, hatékony szerek ismételt harcra állításával (streptograminok), illetve már alkalmazott antibiotikumcsaládok (fluorokinolono-k) tagjainak módosításával próbálták meg a mul-tirezisztens, Gram-pozitív baktériumok ellen hatékony molekulákat előállítani. Egy alapvetően új, szintetikus antibiotikumcsalád, az oxazolidinonok kifejlesztéséről 1987-ben számoltak be. Az első, a klinikumban is alkalmazott tagja a linezolid. A gyógyszer korábbi humán vizsgálatokban biztonságosnak és hatékonyan bizonyult területen szerzett és nosocomiális pneumoniában, bőr- és légyszin-tekciókban, beleértve a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és a vancomycinrezisztens *Enterococcus* (VRE) által okozott fertőzéseket is. A nagy-on várt, új antibiotikummal szerzett első magyar-oroszági klinikai tapasztalatokról számolunk be.

Beteganyag és módszer

1999–2001 között a linezolid humán III. fázisú, prospek-tív, kontrollált, nemzetközi, multicentrikus vizsgálatában vettünk részt a Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Kliniká-ján. A vizsgálatot a Helsinki Egyezmény elvei és a „Good Clinical Practice” gyakorlata alapján, a Regionális Tudomá-nyos és Kutatásügyi Bizottság engedélyével végeztük. A vizsgálatban hemokultúrával vagy a fertőzés helyéről vett minta mikrobiológiai vizsgálatával bizonyított Gram-pozitív infekcióban szenvedő betegek vettek részt, akiknél a választandó antibiotikum(ok), rendszerint a vancomycin alkalmazása valamilyen ok miatt hátrányos lett volna (a kórokozó rezisztenciája, antibiotikum-túlérzékenység, toxicitás veszélye, halláskárosodás, beszűkült vesefunkció, tartós orális kezelés javallata). 21 beteget vizsgáltunk, az átlagos életkor 57 év volt (a legfiatalabb 22, a legidősebb 79 éves). Egy beteget, aki hányinger miatt visszalépett a tanulmánytól kizártunk a vizsgálatból illetve az adatok

Rövidítések: MIC = minimal inhibitory concentration (minimá-lis gátlókoncentráció); MRSA = meticillin rezisztens *Staphylococ-cus aureus*; MRSE = koaguláz negatív *Staphylococcus epidermidis*; PRSP = penicillinrezisztens *Streptococcus pneumoniae*; Spp. = speci-esek; VRE = vancomycin rezisztens enterococcus

értékeléséből. A betegek vizsgálati adatait az 1. táblázat foglalja össze.

Minden betegnek volt fertőzésre hajlamosító kockázati faktora: előzetes hasi műtét (17 esetben), tumoros alapbe-tegség 6 esetben, májcirrhosis, ill. krónikus pancreatitis 5 esetben, meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* hordo-zás 2 esetben fordult elő. stb. A fertőzések lokalizációja sze-rint: A linezolid kezelés indikációja az előforduló fertőzések típusa szerint: hasúri 13 (posztoperatív 5, politrauma 3, cholangiogen 2, szekunder peritonitis 2, pancreatogen 1), mediastinitis 3, sebfertőzés 2, intravasculáris katéter 2, lé-gúti 1. A linezolid adását 6 esetben vesekárosodás, 7 eset-ben hypacisus, 8 esetben tartós orális alkalmazás javallata, 1 esetben pedig előzetes vancomycin kezelés indokolta. A kezelés átlagos időtartama 11,6 nap volt. 7,1 napig két-szer 600 mg iv., majd ezt követően 4,5 napig naponta két-szer 600 mg szájon át. Szükség esetén a kezelést más, nem kifejezetten Gram-pozitív kórokozó ellenes antibiotiku-mokkal egészítettük ki.

A mikrobiológiai vizsgálatokat standard módszerek sze-rint végeztük. A vérminták tenyésztéséhez BacT/Alert Or-ganon Technika (Finland) automata rendszert használtunk (4, 8). Minden műtét során nyert mintát és punktatúmot mikroszkópos vizsgálatnak vetettünk alá, és elvégeztük az aerob és anaerob baktériumok, valamint a gombák te-nyésztését. A linezolid baktériumok szaporodását gátló koncentrációját („minimal inhibitory concentration” MIC) E-test-tel (AB Biodisk, Solna Sweden) határoztuk meg. A 2 mg/l értéket fogadtuk el határértéknek.

A hemokultúrából kitenyésző koaguláz negatív *Staphylococcus*okat akkor tekintettük kórokozóknak, ha legalább két vénapunkció során nyert vérmintából kitenyésztek.

Eredmények

A klinikai tanulmányba vont betegekből származó anyagok mikrobiológiai vizsgálatának eredményét az 1. táblázatban tüntettük fel. Valamennyi izolátum multirezisztens volt, vancomycin iránt azonban va-lamennyi érzékenynek bizonyult. A linezolidra azok a kórokozók érzékenyek, amelyek MIC-értéke 2 mg/l alatt van, anyagunkban ennél magasabb érté-ket egy esetben sem mértünk. A Gram-pozitív fertő-zésben szenvedő betegek közül 16 gyógyult, 2 meg-halt (a duodenumstura ismételt insufficienciája, következményes peritonitis, illetve mediastinitis és pneumonia következtében). Klinikailag javult, de mikrobiológiailag nem 1, mikrobiológiailag gyó-gyult, de klinikailag változatlan maradt 1 beteg. Két beteg adatait zártuk ki az értékelésből: az egyik beteg a kezelés 2. napján meghalt oesophagusvarix-ruptu-ra okozta vérzés következtében, a másik beteg az el-ső infúzió alatt jelentkező hányás miatt visszavonta a vizsgálati beleegyezését. A vizsgálat 30 napos vizs-gálati periódusban 7 betegben esetében lépett fel sú-lyos köresemény (serious adverse event): diffúz pe-ritonitis a duodenumstura elégtelensége miatt, vas-tagbélstoma varratinsufficienciája, aorto-duodenalis fistula kialakulása, felső gastrointestinalis vérzés, pneumonia, májelégtelenség, Gram-negatív sepsis, májtályog, *Klebsiella pneumoniae* bacteriaemia, candi-daemia, amelyek egy esetben sem voltak összefüg-gésben a vizsgálati gyógyszer alkalmazásával.

1. táblázat: A linezoliddal kezelt betegek klinikai adatai és a mikrobiológiai vizsgálatok eredménye

N	Alapbetegség	Műtét	Kezelés indikációja	Minta	Kórokozó	Linezolid MIC (mg/l)	Kimenetel
1	Laesio traumatica hepatis, colontos, pancreatis	Res. coli hepatis	Sepsis	SV Hk	<i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i> <i>E. faecalis</i>	0,75 0,50 1,00	Gyógyult
2	Status asthmaticus	Nem volt	Sepsis	Hk	<i>C. jeikeum</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	0,75	Gyógyult
3	Cirrh. hepatis, haematemesis	Nem volt	Mediastinitis, pneumonia	Hk	<i>S. epidermidis</i>	0,50	Meghalt
4	Tumor sigmae	Resectio sigmae	Bacteriaemia, láz	Hk	<i>E. faecium</i> <i>Staphylococcus sp. koag-negatív</i> <i>Corynebacterium sp.</i>	0,50 0,75	Gyógyult
5	Pancreatitis chronica.	Res. caudae pancreatis	Vénakanül infekció	Hk	<i>Corynebacterium sp.</i>	0,50	Gyógyult
6	Tumor sigmae	Resectio sigmae	Abscessus intraabdominalis	Hk	<i>E. faecium</i> <i>S. haemolyticus</i>	1,50 2,00	
7	Abscessus hepatis	Resectio hepatis	Pyothorax	MP	<i>E. faecium</i>	2,00	Nem értékelhető Kilépett
8	Laesio traumatica coli et lienis, sepsis	Splenectomia, resectio coli	Sepsis	Hk	<i>Staphylococcus sp. koag-negatív</i>	2,00	Gyógyult
9	Pancreatitis acuta necrotisans	Oncotomia, necrectomia	Fertőződött necrosis	Hk	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	0,50 0,50 1,00	
10	Abscessus regionis genus I. d.	Oncotomia	Lokális fertőzés, láz	SV	<i>S. aureus (MRSA)</i>	0,75	Gyógyult
11	Cholangitis acuta.	Nem volt	Cholangitis	Hk	<i>S. hominis</i>	0,50	Gyógyult
12	Arteriosclerosis obliterans, gangraena pedis	Amputatio femoris I. d.	Sebgennyedés, láz	SV	<i>S. aureus (MRSA)</i> <i>C. albicans</i>	0,50	Klinikailag javult, mikrobiológiai kudarc
13	Pseudocysta pancreatis	Cysto-duodenostomia	Peritonitis	Hk	<i>Staphylococcus sp. koag-negatív</i> <i>C. amycolatum</i> <i>S. epidermidis</i>	1,00 0,38 0,50	Meghalt – (Ismételten insufficientis duodenum sutura)
14	Tumor oesophagi	Extirpatio oesophagi	Mediastinitis	Hk	<i>S. epidermidis</i>	0,50	Gyógyult
15	Abscessus hepatis	Resectio hepatis	Status post resectio-nem hepatis, láz	Hk	<i>Staphylococcus sp. koag-negatív</i>	0,75	Gyógyult
16	Ileus e strangulatione	Resectio intestinali tenui	Peritonitis	HMG HMG	<i>Enterococcus sp.</i> <i>E. faecalis</i>	1,00 1,00	Gyógyult
17	Tumor oesophagi	Resectio oesophagi	Mediastinitis	Hk	<i>S. epidermidis</i>	0,75	Gyógyult
18	Abscessus intraabdominalis	Anastomosis transverso-sigmoidealis	Abscessus intraabdominalis	HMG	<i>S. epidermidis</i>	1,00	Mikrobiológiai gyógyult, klinikai kudarc
19	Tumor ovarii, subileus	Resectio intestinali tenui	Bacteriaemia, láz	Hk	<i>S. epidermidis</i>	2,00	Gyógyult
20	Mediastinitis	Sclerotherapia	Mediastinitis	Hk	<i>S. hominis</i>	1,00	Gyógyult
21	Peritonitis, insufficiencia anastomosim	Re-choleodocho-duodenostomia	Peritonitis	Hk	<i>Staphylococcus sp. koag-negatív</i>	0,25	Gyógyult

Hk = hemokultúra; HMG = hasi, műtéti genny; MP = mellkasi punctatum; SV = sebváladék

Gyógyszermellékhatást két esetben figyeltünk meg: émelygés és, hányás 1–1 esetben jelentkezett az infúziós adagolás periódusában. Figyelemre érdemes, hogy egyik MRSA-fertőzésben szenvedő betegben, aki a linezolid kezelés hatására gyógyult, az MRSA hordozó állapota is megszűnt.

Megbeszélés

A sebészeti betegek átlagos életkora nőtt, sokan szenvednek közülük krónikus megbetegedésekben, immunkompetenciájuk csökkent, és kiterjedtebb, nagyobb megterhelésű műtéteken esnek át, mint ko-

rábban. Infekciós megbetegedéseik, kiváltképp a posztoperatív infekciók, sebgennyedés, bacteriaemia, pneumonia nagymértékben fokozzák a morbiditást és a mortalitást. A sebészeti Gram-pozitív infekciók számáról az USA-ból származó adatok állnak rendelkezésre. Az intenzív osztályokon fekvő betegek 31%-ának volt pneumóniája, 15%-ában bacteriaemia, 21%-ában húgyúti infekciója és 13%-ban sebészi beavatkozás helyének infekciója fordult elő (9).

A Gram-pozitív baktériumok a sebészeti betegek bőr- és lágyrész- (műtéti seb, tályog, phlegmone, pararitium, ulcus cruris, decubitus), hasüregi (műtéti hely, cholecystitis, cholangitis, májtályog, pancreatogen), légúti (pneumonia), vascularis (katéter-infekciók, phlebitis), érsebészeti (endoprothesis), húgyúti, csontsebészeti (osteomyelitis) fertőzéseiben

játszanak fontos szerepet. Az általuk okozott fertőzéseknek elsősorban azok a betegek vannak kitéve, akiknek speciális kockázati tényezők vannak (elhízás, diabetes, dohányzás, alkoholabúzus, tumor, májbetegség, staphylococcus-hordozás, több kísérőbetegség, előzetes műtétek, tartós fekvés intenzív osztályon, mesterséges lélegeztetés, előzetes antibiotikumkezelés, vénás katéter, húgyúti katéter hordozás stb.) amellet, hogy a sebészeti műtét önmagában is fokozza a kockázatot. Az általunk vizsgált betegek közül valamennyinek volt fertőzés kialakulását fokozó kockázati faktora.

A széles spektrumú antibiotikumok (cephalosporinok, kinolonok) alkalmazása csökkentette a Gram-negatív fertőzések veszélyét, de elősegítette a Gram-pozitív baktériumok szelekcióját (2), amelyek rezisztenssé váltak a korábban velük szemben hatékony antibiotikumokra (penicillinek, cephalosporinok, makrolidok, glycopeptidok). A sebészeti betegek fertőzéseiben a Gram-pozitív baktériumok közül a *staphylococcusok*, *enterococcusok* és a *streptococcusok* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. milleri* csoport) klinikai jelentősége a legnagyobb.

1. A sebészeti fertőzésekben leggyakoribb Gram-pozitív kórokozók a *S. aureus*, *S. pyogenes*, *enterococcusok*.

2. A sebészeti beavatkozás helyének fertőzéseiben a leggyakoribb Gram-pozitív kórokozók sorrendje: *Enterococcus* spp. koaguláz-negatív *staphylococcusok* és *S. aureus*.

3. A véráram fertőzésekben a koaguláz-negatív *staphylococcusok*, a *S. aureus*, az *enterococcusok* és a *Corynebacterium* spp. a vezető Gram-pozitív kórokozók. Intézetünkben az 1995–2000 között vett pozitív hemokultúrák tenyésztési eredménye a következő volt: Gram-pozitív 54%, Gram-negatív 40%, sarjázó gomba 6%.

A sebészeti fertőzések és antibiotikumkezelésük szempontjából problémát jelentő Gram-pozitív kórokozók közül a *S. aureus* patogén szerepének megítélése egyértelmű. A penicillin széleskörű elterjedését követően a *staphylococcusok* először penicillinrezisztenciát szereztek, majd rezisztenssé váltak a methicillinnel szemben is. A methicillinrezisztens *S. aureus* (MRSA) elterjedése ma már országtól függően eléri az 5–30%-ot és megjelent a területen szerzett kórképek okozójaként is, kórházakban kisebb-nagyobb endémiáért is felelős. Az MRSA-törzsek jelentős hányada rezisztens a kezelésre választható antibiotikumokra, azonban egészen a legutóbbi időkig megőrizték vancomycin iránti érzékenységüket. Aktuális probléma, hogy a korábban az *Enterococcusok* között felbukkant glycopeptidrezisztencia ma már a *S. aureus*-nál is megjelent.

A koaguláz-negatív *staphylococcusok* szerepének megítélése jelentős mértékben változott. Korábban, többnyire a minták bőrrel szembe kerülő szennyeződéseként tartották számon, de mára bebizonyosodott, hogy fontos patogén, szignifikáns jelentősége van a posztoperatív morbiditásában és mortalitásában (7). Gyakori oka a csökkent védekezőképességű betegek bacteriaemiájának. Vezető kórokozó az intravasculáris katéterekkel és protetikussal kapcsolatos fertőzésekben is. A koaguláz-negatív *staphylococ-*

cusok között a methicillinrezisztencia (MRSE) előfordulása 50–80%, az ilyen törzsek igen gyakran multirezisztensek, nagy részük csak vancomycinre érzékeny.

Az *enterococcusok* a sebészeti fertőzésekben kitenyésző baktériumok között izolálási gyakoriság tekintetében az első vagy második helyen állnak (hasi fertőzések, sebgyógyulások, nosocomiális bacteriaemiák, epe, húgyúti fertőzések). Leggyakrabban az *E. faecalis* fordul elő, de növekszik a még súlyosabb rezisztencia problémát jelentő *E. faecium* izolátumok aránya. Fokozódik közöttük az ampicillin- és a magas szintű aminoglikozidrezisztencia gyakorisága, az ilyen törzsek által okozott fertőzésekben eddig a vancomycin volt az egyetlen választható szer. Az utóbbi években azonban megjelent a vancomycinrezisztencia is (VRE). A VRE törzsek az USA-ban egyes centrumokban 30%-os gyakorisággal is előfordulnak. Magyarországon egyelőre szóróványosan jelentek meg, de a vancomycin egyre szélesebb körű alkalmazása következtében szelekciójukkal számolni kell. Az *enterococcusok* jelentősége a különféle fertőzésekben eltérő. A hasi fertőzések miatt végzett primer műtétekben empirikusan nem szükségeses *enterococcusra* is hatékony antibiotikum adása. Reoperációk esetében, ill. monomikrobiális *enterococcus* tenyésztési eredmény esetén, vagy a hemokultúra pozitívitásakor indokolt a célzott kezelés.

A *S. pneumoniae* elsősorban területen szerzett fertőzések kiváltója, de nosocomiális fertőzés, elsősorban korai nosocomiális pneumonia okozója is lehet. A penicillinre mérsékelten vagy magas szinten rezisztens törzsek (PRSP) aránya Magyarországon eléri a 30%-ot, amelyek között nem ritka a makrolidokkal, 3. generációs cephalosporinokkal szembeni rezisztencia sem. A PRSP által okozott súlyos pneumóniák szintén terápiás problémát jelentenek. A *S. pneumoniae*-nél tapasztaltakhoz hasonló rezisztencia problémával kell számolni az α -hemolizáló (viridans) *streptococcusok* esetében is, amelyek az endocarditis és a neutropeniás betegek fertőzéseinek gyakori kórokozói.

A normális bőrfloórát alkotó *corynebacteriumok* az intravasculáris katéterek alkalmazásának eredményeképpen jutottak kórokozó szerephez. Az antibiotikum érában gyakran multirezisztens törzsek okozzák a fertőzéseket, melyek az eddig rendelkezésre álló szerek közül esetenként csak vancomycinre érzékenyek.

Az előbbiekből nyilvánvaló, hogy a rezisztens Gram-pozitív kórokozók által okozott fertőzések számának növekedése miatt elkerülhetetlenné vált a vancomycin, vagy a hozzá *in vitro* hatékonyságát tekintve hasonló másik glycopeptid típusú antibiotikum, a teicoplanin egyre szélesebb körű alkalmazása. A glycopeptidok túlzott használatának következménye a velük szemben rezisztens baktériumok megjelenése és elterjedése. Glycopeptidrezisztens törzsek okozta fertőzések ellen, csak az újabban kifejlesztett szerek, az oxazolidinonok, a streptograminok (11), az everninomicinek, új fluorokinolonok nyújtanak reményt. Nem csak a rezisztencia megjelenése miatt jelent problémát a glycopeptidkezelés beállítása. A

glycopeptidek, elsősorban a vancomycin mellékhatásai (nephro- és ototoxicitás) miatt is felmerülnek kezelési nehézségek. Ezekben a terápiás szituációkban előnyös választás az igen csekély mellékhatással rendelkező linezolid. További előnyként kell hangsúlyozni, hogy a linezolid orálisan is adható, a készítmény felszívódása megközelíti a 100%-ot.

A sebészeti és intenzív osztályaink gyakorlatában, azokban az esetekben, ahol felmerült vagy igazolódott a multirezisztens Gram-pozitív baktérium által okozott fertőzés gyanúja, a választott szer hagyományosan a vancomycin volt. Számos esetben a vancomycin alkalmazása a beteg számára fokozott kockázatot jelentett, ezt a hatásukat fokozzák az aminoglikozidok és a diuretikumok. Ilyenkor a linezolid alkalmazása egyértelműen előnyös, mert a számításba jövő kórokozók ellen alacsony MIC értékekkel hatékony, kevés mellékhatása van, nincs kifejezett szervkárosító hatása, alkalmazható vese- és májkárosodott betegekben is. Gyógyszer-interakciót nem figyeltünk meg. Szabadon kombinálható polimikrobiális fertőzések esetén más antibiotikumokkal.

A kedvezőtlen rezisztenciahelyzet az antibiotikumprofilaxist is befolyásolhatja, pl. ha egyes intézetekben a multirezisztens Gram-pozitív törzsek elterjedtek. A linezolid profilaxisa is alkalmas lehet.

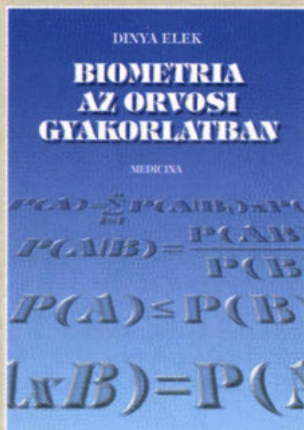
Az új, hatékony és biztonságos antibiotikumok alkalmazásának óriási jelentősége van, de továbbra is szem előtt kell tartani a fertőzéseket megelőző intézkedések alkalmazását. Egyebek között a higiéné szabályainak betartása, a műtét előtti borotválás, a mikrobiológiai surveillance, antibiotikum választás, korszerű antibiotikumprofilaxis, szükség esetén a bete-

gek elkülönítése, az infekciókontroll lehetőségeinek kihasználása, és a személyzet folyamatos továbbképzése (10).

IRODALOM: 1. CDC.: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin United States 1989-1993. MMWR, 1993, 42, 597-600. – 2. Cormican, M. G., Joner, R. N.: Emerging resistance to antimicrobial agents in Gram-positive bacteria. Drugs, 1996, 51(Suppl.), 6-12. – 3. Doern, G. V., Jones, R. N., Pfaller, M. A. és mtsai: Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). SENTRY Study Group (North America) Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1999, 34, 65-72. – 4. Isenberg, H. D. (szerk.): Clinical Microbiology Procedures Handbook 1995. ASM Press, Washington D.C. 1995. – 5. Koontz, F. P.: Trends in post-operative infections by Gram-positive bacteria Int. J. Microbiol. Agents, 2001, 16 (Suppl.), 35-37. – 6. Moellering, R., C. jr.: Vancomycin-resistant enterococci. Clin. Infect. Dis., 1998, 26, 1196-1199. – 7. Mossad, S. B., Serkey, J. M., Longworth, D. L. és mtsai.: Coagulase negative staphylococcal sternal wound infections after open heart operations. Ann. Thorac. Surg., 1997, 63, 395-401. – 8. Murray, P. R., Baron, E. J., Tenover, F. C., Tenover, F. C. és mtsai.: Manual of Clinical Microbiology 1995. 6th ed. ASM Press, Washington, D. C. – 9. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report. Data Summary from October 1986-April 1987. Atlanta GA: Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, May 1997, 1-24. old. – 10. Nichols, R. L.: Postoperative infection in the age of drug-resistant gram-positive bacteria. Am. J. Med., 1998, 104, 11S-16S. – 11. Nichols, R. N. L., Raad, II.: Management of bacterial complication in critically ill patients: Surgical wound and catheter-related infections. Diagn. Microbiol. Infect., 1999, 33, 121-130. – 12. Nichols, R. N., L.: Surgical wound infections. Am. J. Med., 1991, 91 (Suppl 3b), 54S-64S.

(Pulay István dr., Budapest, Üllői út 78. 1082
email: pi@seb1.sote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban

A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek” bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.

Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

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



Az alendronát lényegesen hatékonyabb, mint a risedronát a két szer első közvetlen összehasonlító vizsgálata szerint a csontsűrűség növelésében és a csontreszorpció csökkentésében

3. Nemzetközi Szimpózium az Osteoporózis és az Osteoarthritis Klinikai és Gazdasági Vonatkozásairól (Barcelona, 2002. november 6–9.)

A Nemzetközi Osteoporózis Alapítvány (IOF) égisze alatt a WHO liége-i központja immár harmadszor rendezte meg az „International Symposium on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis” című tudományos tanácskozást. Az osteoporosis és az osteoarthritis komoly anyagi terhet rónak a társadalomra, befolyásolják a munkaképességet és az életminőséget. Ez a nemzetközi szimpózium lehetőséget teremt közgazdászok, klinikusok, egészségügyi szakemberek közötti konzultációra, a legújabb klinikai eredmények ismertetésére és a két betegségcsoport gazdasági, társadalmi vonatkozásainak bemutatására. A négy napos sűrű program (a szekciók 7.30-19.30-ig tartottak – egy mediterrán városban!) értékes előadásai közül egy összehasonlító tanulmányt ismertettek részletesen.

D. Hosking, S Adami, D Felsenberg, J.-Y. Reginster, J. Cannata, M Valimaki, A. Santora, S. Suryavanshki
A heti alendronát jobban csökkenti a csontreszorpciót és jobban fokozza a csontsűrűséget, mint a napi risedronát kezelés.

Nemzetközi, kontrollált klinikai vizsgálatban két aminobiszfoszfónát, az alendronát és a risedronát hatásosságát vizsgálták postmenopausalis osteoporosisban. A vizsgálati eredmények most kerültek először bemutatásra. Az alendronát kezelés gyors, a risedronáttal összehasonlítva szignifikánsan nagyobb csontsűrűség-növekedést és csökkent mértékű csontreszorpciót eredményezett.

Ismeretetés

10 országra kiterjedő, randomizált, placebokontrollos, kettősvak, 12 hónapos klinikai vizsgálatban 549 postmenopausalis osteoporosisos beteg vett részt. Véletlenszerű besorolás alapján három betegcsoportot alakítottak ki a terápia szerint: heti 1x70 mg alendronát szedők, napi 1x5 mg risedronát szedők és placebo kezelésben részesülő kontrollcsoport. Az alendronát és a risedronát alkalmazása a gyógyszerhatóságok által jóváhagyott adagolási rend alapján történt: az alendronát esetében reggeli, a risedronát-nál pedig étkezés utáni bevétel (főétkezés után minimum 2 órával és legalább 2 órával a következő étkezés vagy folyadékfogyasztás előtt). A betegek napi kalcium bevétele (táplálékkal és/vagy kiegészítővel) minimum 1000 mg/nap volt.

A tanulmány során a csontsűrűséget (bone mineral density, BMD) 6 és 12 hónapos kezelés után mérték. Meghatározták az I. típusú kollagén keresztlinketű N-telopeptidjének (NTx) vizeletszintjét a csontreszorpció megítélésére.

Az alendronát és a risedronát az összes régióban (lumbalis gerinc, combnyak, trochanter, teljes csípőtáj) szignifikánsan növelte a BMD-t.

Az alendronátot szedő csoportban már az első mérésnél (a terápia 6 hónapja után) is szignifikánsan ($p < 0.001$) nagyobb BMD-növekedés volt kimutatható a csigolyákon, a trochanteren és a teljes csípőtáján, mint a risedronátkezelés mellett.

Egy év után az alendronáttal kezelt csoportban a kiinduláshoz viszonyított BMD-növekedés az ágyéki csigolyák területén 70%-kal volt nagyobb, mint a risedronáttal kezelt betegeké (4,8% vs 2,8%), míg a teljes csípőtáj esetében háromszorosan haladta meg azt (2,7% vs 0,9%).

Az alendronát már 1 hónapos kezelés után is nagyobb mértékben csökkentette a csontreszorpciót, a kezelés 3. hónapjában pedig 59%-kal intenzívebben csökkentette a csontfelszívódást a risedronáthoz képest (NTx csökkenés alendronáttal 56%, risedronáttal 35%, $p < 0.001$).

Az alendronát és a risedronát tolerálhatósága azonos volt, beleértve a felső gastrointestinalis nemkívánatos eseményeket (alendronát 28%, risedronát 27%), a nyelőcső vonatkozású nemkívánatos eseményeket (mindkét terápia esetében 2%) valamint a gyomor- és nyombélperforációkat, fekélyeket és vérzéseket (alendronát 0%, risedronát 0,5%).

David Hosking (Nottingham City Hospital), a vizsgálat vezető kutatóorvosa szavait idézve: „Ez az első olyan tanulmány, amely a biszfoszfónát hatóanyagcsoport két képviselőjét közvetlenül hasonlíttja össze, és ebből egyértelműen kiderült, hogy az alendronát gyorsabban, valamint szignifikánsan hatékonyabban ($p < 0,001$) segíti a betegeket abban, hogy javuljon a csigolyák és a csípőtáj csontjainak egészsége, nőjön a csontsűrűség. Ezek az eredmények azért fontosak, mert segítik az orvosokat és a betegeket annak eldöntésében, hogy mely terápia a legmegfelelőbb.”

Az alendronáttal végzett 12 hónapos kezelést követően 70%-kal nagyobb BMD-növekedést mértek a lumbalis csigolyákon, míg a csípőtáji BMD-növekedés háromszoros mértékben haladta meg a risedronáttal elért százalékos növekedést. A jelen vizsgálat alapján a heti egyszeri 70 mg alendronát (Fosamax) hatékonysága felülmúlta a napi 5 mg risedronát (Actonel) postmenopausalis osteoporosisban elért eredményeit.

Péntek Márta dr.

Érbetegségek

Schönlein–Henoch-purpura 80 éves nőbetegben. Rüdinger, J. J. és mtsai (Med. Klinik, A und Dermatologie, Kantonspital Universität Basel, Svájc): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1382-1384.

A Schönlein–Henoch-purpura elsősorban gyermekek légzőszervi betegségeihez kapcsolódó vasculitis szindróma, típusos tünetekkel. Időskorban meglehetősen ritka, ezért ismertetik a szerzők esetüket.

Egy 80 éves nőben pneumonia során jelentkezett típusos pontszerű bőrvérzésekkel, ízületi fájdalmakkal és hasi görcsökkel. A beteg eredetileg jobb alsó lebeny pneumonia miatt került felvételre, 2-es típusú diabeteze, artériás hypertoniája és pitvarfibrillációja régebbi keletű, a kórlefoylást még elülső fali szívinfarktus is komplikálta. Átmeneti javulás után lázas lett, fulladt, ízületi és hasi fájdalmi támadtak. Két nap múlva a fartájékön petechiaszerű vérzés keletkezett, haematuria lépett fel.

A betegnek 40 °C láza volt, a fartájékön kifejezett petechiák, a bal rekesz felett crepitatio, szív működése 97/min. arrhythmias. Az egész has feszés, diffúz nyomásérzékenység tapasztalható izomvédekezés nélkül. Tiszta bélhangok, a lábszárok ödémásak. Laboratóriumi leletei közül a thrombocytaszám, normális fvs.-szám $11,8 \times 10^9/l$, szérumkreatinin normális, vvs.-süllyedés 42 mm/h, CRP 82 mg/l. A vizeletben nagy számban glomerularis vvs.-ek és albumin. A fehérjeanalízis szelektív glomerularis proteinuriát mutatott. Autoimmun folyamatra utaló vizsgálatok eredménye mérsékelt emelkedett ANA-titertől eltekintve normális. Véralvadás és thrombocytaktivitás szintén normális, mindössze mérsékelt fokú thrombocytáaggregációs zavart találtak, ami a keringő ellenanyagoknak volt a következménye.

Mellkas-röntgenvizsgálat alkalmával az infiltratum már csökkent. A bőrbiopsziás mintában leukocytoclasticus vasculitis volt kimutatható. Az immunhisztológiai vizsgálat szerint a

kis erekben a felső bőrrétegben IgA-depozitumok látszottak. Vesebiopszia nem történt.

Diagnózis: anaphylactoid purpura Schönlein–Henoch. Hasi panaszai antibiotikus terápia hatására megszűntek, szteroidokat nem kapott. Az exanthma jellege nem változott, néhány nap múlva a tenyerekre és a talpakra terjedt, 14 nap alatt többször ismétlődött. A haematuria lassan csökkent, de a proteinuria egy komplikált húgyúti fertőzés miatt a beteg hazabocsátásáig megmaradt. Emelkedett a szérumkreatinin is, aztán ez is rendeződött. A 10. napon bokaödéma keletkezett, a szérumalbumin 22 mg/l-re csökkent, majd emelkedésével párhuzamosan eltűnt.

Először el kellett különíteni a thrombocytá eredetű purpurát a vascularistól, ami elsősorban gyulladáson alapuló, pl. autoimmun, parainfekciós lehet, emellett szerzett és hereditaer kapilláriselváltozások is okozhatnak purpurát; ide számít a gyógyszerforma (a beteget többek közt penicillinnel és aspirinnel is kezelték). Kollagenosist ki lehetett zárni. Végeredményben a perivascularis IgA-depozíció volt a Schönlein–Henoch-purpura diagnózisában döntő.

Haematuria vvs.-cilinderekkel az esetek felében keletkezik, és elég hosszú tartamú, de legtöbbször reverzibilis, viszont ismétlődhet. Ugyancsak lassan normalizálódnak a vesefunkciók. A szövettani kép IgA-típusú Berger-féle nephropathiához hasonló, ami elsősorban Ázsiában és a fejlett országokban fordul elő felnőttekben.

A kórkép kiváltó oka 30–45%-ban ismeretlen, előzetes infekció 40–60%-ban fordul elő, leírtak IgG-hiányt is. A közölt esetben feltehetően immunglobulinhiányos szindróma váltotta ki.

Bán András dr.

Aneszteziológia

Alvás alatti obstruktív légzészavarok: terápias compliance (együtműködés a beteg részéről) intraoralis protrúziós készülék alkalmazásakor. Rose, E. és mtsai

(Abt. Poliklinik für Kieferorthopädie, Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Str. 55, Németország 79106 Freiburg i. Br.): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1245-1249.

A szerzők cikkükben az obstruktív alvási apnoe (OSA) egyik kezelési módjának hatékonyságát és annak betegek általi elfogadását, együtműködési készségét vizsgálták.

Az OSA lényege, hogy alvás alatt a felső légutak időről időre elzáródnak, majd rövidebb-hosszabb légzéskimaradás után ébredési reakció (arousal) következtében – többnyire hangos „horkantás” kíséretében – megnyílnak, és a légzés a következő elzáródásig folytatódik. A ma elfogadott kezelési standard az ún. PAP-terápia („continuous positiv airway pressure”), mely folyamatos, orron át alkalmazott pozitív légúti nyomás segítségével a felső légutak kollapszusát akadályozza meg.

Jelen cikk egy alternatív megoldással foglalkozik, mely az OSA enyhébb, komolyabb klinikai tünetektől mentes formájának kezelésére kínál megoldást egy szájba helyezhető eszköz (ún. protrúziós sín) segítségével, mely az alsó állkapocs és a hozzá kapcsolódó lágyrészek előrehúzásával a retrolingualis és pharyngealis teret megnöveli. Az alsó állkapocs protrúziója a suprahyoidalis és pharyngealis izomzat, valamint a musculus genioglossus előbbre helyeződését eredményezi, mely az izomzat tónusfokozódásához vezet, így a felső légutak alvás alatti inspiratoricus kollapszusa elkerülhető. A módszer hatékonysága szignifikánsan elmarad a CPAP-terápiától, mindazonáltal korábbi publikációk a betegek széles csoportjánál kielégítő eredményességet és együtműködési készséget írtak le. A terápia sikerének alapfeltétele az eszköz rendszeres használata. A betegek egy része azonban rövidebb-hosszabb idő után megszakítja a kezelést. Ennek okait vizsgálják a szerzők egy esetleges compliance-prognózis felállításának lehetőségét kutatva. Az ún. Karwetzky-aktívátorral kezelt OSA páciensek köréből 192 beteget vizsgáltak a freiburgi egyetemen. A betegek alsó állkapcsát egyedi mértékben, fogászati státusuk-

nak és individuális anatómiai viszonyaiknak megfelelően állították be. Nyolc héttel később kontrollvizsgálat következett, mely után az 5/h apnoehypopnoe index feletti esetekben a protrúzió mértékét növelték, a 10/h apnoe-hipopnoe index feletti eseteket CPAP-terápiára irányították, mivel ez a súlyossági fok már a módszer hatékonyságán kívül esik.

A terápiakezdés után átlagosan 18,7 hónappal később a személyesen kontrollvizsgálaton megjelent, vagy telefonon át kikérdezett 188 beteget saját értékelésük alapján a következő csoportokba sorolták: 1. 54,4% (n = 105) rendszeresen, legalább heti öt éjszakán használta a készüléket (terápiás siker). 2. 10,9% (n = 21) még az első kontroll előtt megszakította a terápiát (kezdeti compliance hiánya). 3. 9,8% (n = 19) nem mutatott javulást a kontrollvizsgálat (kezdeti terápiás siker hiánya). 4. 11,5% (n = 22) terápiás siker ellenére megszakította a terápiát (másodlagos compliance-hiány). 5. 10,9% (n = 21) a terápiás hatás csökkenése miatt CPAP-ra átállítva terápiás siker másodlagos hiánya).

Összesítve 80,2%, azaz 76 beteg esetében lehetett elmondani, hogy az eszköz használata betegségükben pozitív változást eredményezett, 20,8% azaz 19 beteg nem reagált pozitívan a beavatkozásra. Az előző csoportból is azonban a terápia megszüntetését választották többen is. Az okok közt nehézkés használat, kényelmetlen viselhetőség, alvászavar, rágóizom-fájdalom, szubjektív megítélés szerinti eredménytelenség, fokozott nyelés, fogászati problémák szerepeltek.

A szerzők cikkükben azt a következtetést vonják le, hogy a terápiás compliance a korábban közölt adatoknál kisebb. Érdekes, hogy nem találtak korrelációt a kiindulási apnoehypopnoe index és a compliance között, ami ellentétes a CPAP-terápiánál tapasztaltakkal. Szignifikáns összefüggés mutatkozott ugyanakkor a magasabb testtömegindex, valamint az alsó és felső álkapocs csökkent fogszáma és a csökkent compliance között.

A szerzők maguk is beismerik, hogy a vizsgálat retrospektív jellege, valamint az adatgyűjtés módja miatt az adatok nem egzakta, céljuk egy tájékozódó jellegű vizsgálat volt. Megállapítható, hogy a compliance kevésbé az objektív javulás, mint inkább a szubjektív sikerélmény eredménye, s hogy hosszú távon – miként ezt más közlemények is megerősítik – a készüléket használók aránya egyre csökken.

[Ref.: A protrúziós sínek az elmúlt években egyre inkább teret nyertek az obstruktív alvási apnoe kezelésében, mint

alternatív módszer. A szakmai érv a protrúziós sín alkalmazása mellett a betegek jobb compliance-e a CPAP-kezeléssel összehasonlítva. A kiterjedt szakirodalmi közlések ellenére azonban továbbra sem tudjuk, hogy mely betegek légzésvizsgálata fog a kezeléstől érdemben javulni. A bizonyíthatóan megnövelt hátsó pharyngealis tér az alváslaboratóriumi vizsgálatok szerint nem feltétlenül jár együtt a horkolás és/vagy a légzésvizsgálata megszüntetésével. A jelen cikk is ezt támasztja alá, amennyiben a betegek állapotának tényleges javulása nem állt összefüggésben a kezelés hosszú távú elfogadásával. A cikk számos gyengéje (egzakt módszer hiánya, nem következetes eredménybemutató) mellett fontos megállapítás, hogy a protrúziós sínek használata és a betegek általi elfogadása nem olyan jó, mint az eddigi közleményekből ez kitűnik. Újabb átgondolt, metodikailag tiszta klinikai vizsgálatokra van szükség a protrúziós síneknek az OSA kezelésében elfoglalt helyének pontos tisztázására.]

Juhász János dr.

Gasztroenterológia

Az enterális idegrendszer szerotoninerg modulátorai. Talley, N. C. (Dept. of Medicine, Univ. of Sidney, Ausztrália): Lancet, 2001, 358, 2061-2068.

Az irritábilis bél szindróma (IBS) a lakosságnak legalább 10%-át érinti. Az IBS típusos tünetei között a visszatérő hasi fájdalom, az ehhez kapcsolódó székelési zavar és gyakori puffadás a jellemző. A tünetek hátterében organikus eltérés nem mutatható ki. A tünetegyüttes megközelítésében egyre inkább nyilvánvalóvá válik, hogy a bélbeidegzés kóros állapotáról is szó van, ezért a pejoratív felhangú „funkcionális” jelző tulajdonképpen elhagyható. A betegek az uralkodó tünet (hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom) alapján alcsoportokra oszthatók. A gyógyszeres kezelés alapvetően empirikus, és a jellemző tünetek befolyásolásán alapul. Az IBS kezelésében alapvető kérdés a diagnózis felállítása, az alarmírozó tényezők és a társuló pszichológiai rendellenességek feltérképezése. A szokatlanul magas arányú placeboeffektus (30–80%) a kezelés eredményességét, illetve annak értékelését nagymértékben befolyásolja.

Az utóbbi időben az IBS kezelésében szerotoninreceptor-modulátorok bevezetésére került sor. Ebben a közleményben a téma elismert szakértője 10 év Medline adatait összegzi. Az

elemzéshez a következő kulcsszavakat vizsgálta: irritable bowel, serotonin, neuropeptid, 5HT3, 5HT4, alosetron, tegaserod, prucaloprid.

A szerotonin, mint monoamin neurotransmitter kiemelt szerepet játszik az agy-bél kapcsolatban. A test szerotonintartalmának 95%-a a bélcsatornában található (⁹/₁₀ az enterochromaffin sejtekben, ¹/₁₀ pedig az enterális neuronokban). Hatásuk összetett, mert a cholinerg idegek stimulálása útján a simaizmok összehúzódását, vagy relaxációját (a gátló nitróoxid releasing neuronokon keresztül) okozzák. A mucosalis szerotoninfelszabadulás egyaránt stimulálja az intrinsic neuronokat (az 5HT4 receptorokon keresztül a szekretoros és perisztaltikus reflexek útján), valamint az extrinsic, szenzoros neuronokat 5HT3 receptorokon keresztül a szenzációérzet módosításával. Az 5HT3 által mediált mechanizmusok folyadék- és elektrolit szekréciót eredményezhetnek. Centrálisan a szerotonin szerepet játszhat az étvágy, a szexuális funkciók és hangulat szabályozásában. Elméletileg a szerotoninnorepinephrin rendszer alul- vagy felül szabályozása a jelet hordozó pálya dominanciáját befolyásolhatja, és ez magyarázhatja a fluktuáló tüneteket. Az új szerotoninmodulátorok egymástól függetlenül, izoláltan hathatnak a hasmenés dominanciájú (5HT3) és a székrekedéses alaptípusú (5HT4) folyamatokra. Az 5HT- (szerotonin-) receptoroknak jelenleg 7 családja, 21 vagy több altípusa ismert. Az 5HT3-antagonisták közül az ondansetron volt az első, amelyet a gyógyászatban hasznosítottak. Hasmenés dominanciája esetén ez a szer megnyújtja a colonebeli tranzitidőt és javítja a széklet állagát. A csatlakozó hasi fájdalmat csak kismértékben vagy egyáltalában nem befolyásolta. A hasonló készítmények közül a granisetron javította a rectum tárolóképeségét, a tropisetront és YM114 hatását pedig még nem vizsgálták IBS-ben.

A cikansetron és elsősorban az alosetron sokkal hatékonyabb, mint az ondansetron. Az alosetron a c-fos rendszeren keresztül állatkísérletben csökkentette a fájdalomérzést, de ezt humán adatok eddig kellően nem támasztják alá. Fokozza a jejunalis folyadék- és elektrolitabszorpciót. A hatás szignifikáns, a hatás erőssége idővel csökken, és a szer felfüggesztése után a hasi fájdalom, diszkomfort és székelési zavar néhány napon belül visszatér. A vizsgálatok során kiderült, hogy a szer hatásossága nőkben sokkal kifejezettebb, mint a férfiakban. Ennek pontos magyarázata bizonytalan. A különbség oka lehet a

központi idegrendszerben észlelhető szerotoninprodukciónak, a visceralis fájdalomküszöb és a rectalis fallaszűlés érzékelésének eltérése.

Az alosetron mérsékelt, konkrét fájdalomcsillapító hatása mellett a dyspepsziás tüneteket is mérsékli, ezért valószínűsíthető, hogy a szer az általános tünetek mellett a betegek életminőségét is kedvezően befolyásolhatja.

Az alosetronnal kapcsolatban a legtöbb mellékhatás a székrekedés volt, amely 2×1 mg-os adagolás esetén az esetek csaknem $1/3$ -ában jelentkezett. Az utóbbi időben néhány közlemény jelent meg, amely alkalmazásához ischaemiás colitis megjelenését köti. Ezeket a ritka eseteket (1:3–5000) általában fiatalokban észlelték, és hajlamosító tényezőket nem találtak. Mivel néhány nem várt haláleset is bekövetkezett az alosetron alkalmazására, a szert az amerikai állásfoglalás után bevonták. [Ref.: A közelmúltban az USA-ban szigorított kritériumok mellett a tartós kezelés elemzése újraindult.]

Az 5HT₄-receptorok a plexus myentericus afferens neuronjaiban, a simaizom- és enterochromaffin sejteken találhatóak. Ezek a receptorkomplexek egy sor lokális neurotranszmitter felszabadulását (pl. acetil-kolin, P-anyag, calcitonin gene related peptid stb.). Hatásuk komplex, a bélfal körkörös és hosszanti izomzatán is relaxációt és összehúzódást egyaránt eredményezhetnek. Az 5HT₄-receptorok aktivitása a vékonybél és colon területén is csökkenti a folyadék- és elektrolitkiválasztást. A központi idegrendszerben szerepük a dopamin-felszabadulás regulációjában keresendő, ezért szerepük lehet a memória és a felismerés területein. Speciális 5HT₄-agonista a cisaprid (parciális 5HT₃-antagonista hatással is rendelkezik), amely elősegíti a gyomor ürülését és alkalmazhatóságát. Az emésztőcsatorna alsóbb részeiben hatása kevésbé kifejezett. A közelmúltban az észlelt társuló cardialis jelenségek miatt alkalmazhatóságát hazánkban is korlátozták. Az 5HT₄-agonista csoportból a norcisaprid, mosaprid, az ML-1035 és az E3620 jelű molekula kecsegtethet sikerrel. Ezek a készítmények elsősorban a felső gastrointestinális tünetcsoportokban kerülhetnek alkalmazásra. Az IBS-ben tesztelésük még nem fejeződött be, vagy el sem kezdődött. Az IBS kezelésében ígéretes szernek tűnik a tegaserod és a prucaloprid.

A tegaserod egy aminoguanid indol, amely nagyon hasonlít a szerotininhoz. Parciális 5HT₄-agonista nagyfokú aktivitással és specificitással.

A székrekedéses IBS betegekben a tegaserod előnyösen befolyásolta a székrekedést és az általános gastrointestinális tüneteket egyaránt. A csatlakozó puffadásra érdemi hatást nem gyakorolt. A mellékhatások között szerepel a hasmenés és flatulancia. A már beindított széleskörű vizsgálatokat a közelmúltban további adatok beszerzéséig felfüggesztették.

A prucaloprid egy szelektív és kifejezetten hatásos 5HT₄-agonista, amelyet idiopathiás krónikus székrekedésben már sikerrel teszteltek és megállapították, hogy dóziszfüggő magas amplitúdójú összehúzódásokat és ennek megfelelően gyakoribb székkelést eredményez. Obstipációs IBS-ben eddig még nem tesztelték.

Az 5HT₄-antagonista jellegű készítmények közül a sulamserod és a piboserod kifejlesztés alatt áll. Ezekről a készítményekről a hasmenés csökkentése és antinociceptív hatás remélhető. IBS-ben alkalmazásukról még nincs hír. Az SB-207266 jelű készítmény a cisapridéval ellentétes hatást fejtett ki anélkül, hogy az alsó traktust befolyásolta volna. Az MKC-733 5HT₃-agonista, amely gyorsítja a vékonybél tranzitot, és így székrekedéses kórképekben lehet majd használható. Az elmúlt években 5HT_{2b}-, 5HT₆- és 5HT₇-antagonistákat is kifejlesztettek, helyük és szerepük megítélése az IBS kezelésében még várat magára. Kombinációs kezelések értékeléséről eddig nincs hír.

Hol van a helye ezeknek a szerekeknek az IBS kezelésében? Az irritábilis bél szindróma kezelése alapvetően nem megoldott. A hasmenés dominanciájú esetekben opioidantagonisták, loperamid, diphenyloxylate jöhetnek számításba. Ezek a székletek számát csökkenthetik, a fájdalmat és hasi diszkomfortot nem befolyásolják. A székrekedés típusú folyamatoknál a hashajtók hatékonysága rendkívül bizonytalan. Az ozmotikus laxatívumok és a nem felszívódó szénhidrátok gyakran fokozzák az IBS egyéb tüneteit. A stimuláló hashajtók gyakran eredményeznek hasi görcsöket. A polietilén-glikol terápiaerősségű székrekedéses esetekben segítséget jelenthet, de IBS-ben eddig összehasonlító elemzésére nem került sor. A nehezen kezelhető székrekedéses esetekben kecsegtető készítménnyé válhat a kolecsiztokininantagonista. Értékeltek a misoprostolt és clonidint is.

A közelmúltban 23 randomizált kezelés eredményei jelentek meg az IBS-fájdalomcsillapítás témaköréről. Megállapították, hogy a simaizom-relaxánsok hatása meghaladta a placebo effektusát, de nem befolyásolták a székletzavarokat. A felmérések sze-

rint a mebeverin, trimebutin, hyoscine és pinaverium egyaránt javította az általános tüneteket, de a fájdalmat szignifikánsan nem befolyásolták, de a felmérések minősége és értéke enyhén szólva megkérdőjelezhető.

A fájdalomcsillapítás az IBD-ben továbbra sem megoldott kérdés. Az új, emésztőtraktus-specifikus muszkarinreceptor-antagonisták nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A tachikinreceptor-antagonisták a visceralis analgesia kiváltásában és görcsoldóként is számításba jöhetnek, és tesztelnek egy neurokinin-1-antagonistát is az IBS kezelésében. A szomatostatinanalógok hasznosak lehetnek a súlyos hasmenés és kifejezett fájdalom kezelésében de jelenleg a mellékhatások és az alkalmazás nehézségei gátat szabnak használatának. A fedotozin (kappa-opioid-agonista) az IBS kezelésében kissé jobbnak bizonyult, mint a placebo. A triciklikus antidepresszánsok felülmúlják a placebót, de az értékeléshez pontosabban kivitelezett vizsgálatokra van szükség.

IBS-ben a puffadás olyan tünet, amelynek kialakulása nem kellően tisztázott és összetett, és amelyet a jelenlegi terápiás fegyvertárunkkal nem kellően tudunk befolyásolni.

1966–1999 között 283 IBS-kezeléssel kapcsolatos tanulmányt identifikáltak. Ezek közül 70 volt kettős vak, placebokontrollált vizsgálat. Az IBS-ben a kezelés eredményének leírásához jobban meghatározható biológiai markerek szükségesek minél homogénebb alcsoportok megalkotásával. A centrális és visceralis analgészia számos kérdését még jobban meg kell ismernünk ahhoz, hogy egyik vagy másik receptor működésének befolyásolását terápiás céllal széles körben alkalmazhassuk.

Újszászy László dr.

Hematológia

Az akut myeloid leukaemiák (AML) és myelodysplasiás szindrómák (MDS) WHO-klasszifikációja. Haferlach, T., Schloch, C. (Labor für Leukämiediagnostik, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München, Németország); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 447-450.

Az 1976-ban publikált FAB-klasszifikáció néhány változtatással a mai napig is a myeloid sejt-sor diagnosztiká-

jában standardnak számít. Időközben viszont az ismeretek bővültek, aminek eredményeképpen kiderült, hogy egyes FAB-altípusokkal specifikus kromoszóma-eltérések korrelálnak, ezért a biológiai entitások tisztán morfológiai beosztását módosítani kellett. Ezt 1988-ban a MIC-klassifikációval (morfológiai, immunológiai, citogenetikai) próbálták megoldani, de ennek ellenére nem terjedt el.

Később az immunfenotipizálásnak döntő szerepe volt az AML két altípusának, az M0 és AML-M7 felismerésében. Az M0 immunológiai vizsgálat nélkül nem klasszifikálható és az AML-M7-es altípus is csak ezzel a módszerrel ismerhető fel biztosan.

Az újabb módszerek ismertek; ide sorolható a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), a 24 színű FISH és újabban az összehasonlító genomhibridizáció (CGH). Egyre lényegesebb az AML-klassifikációban a polimeráz láncreakció (PCR), ami újabb molekuláris markerekkel – FLT3 vagy MLL – kvantitatív módon képes a terápiás válaszreakciót meghatározni. Ide számít a real time PCR, melynek segítségével bizonyos fúziós génekben lehetővé válik a maradék leukaemia kvantitatív felismerése. Mindez nem csak diagnosztikus, hanem prognosztikus és terápiás jelentőségű, amire egyik eklatáns példa a hypergranularis promyelocita leukaemia és variánsa (AML-M3 és M3v), melyekben a kromoszómaelváltozás – t(15;17) azonos. Terápiája teljes transz-retinsavval tulajdonképpen régóta ismert, jóllehet későbbi kezelését kemoterápiával kell elkezdni. Ugyancsak önálló entitások az akut myeloid, legtöbbször myelo-monocytás leukaemia kóros eosinophilokkal és az inv(16) vagy ritkább t(16;16), valamint az AML-M2-ben található 1 (8;21) transzlokáció. Ezeknek a formáknak a prognózisa viszonylag jó, ma citomorfológiával és citogenetikával (FISH és PCR) felismerhetők. Viszont nem ilyen egyértelmű a 11-es kromoszóma elváltozásával járó AML definíciója, melynél a 11q23 sáv is érintett. Elsősorban az M4, M5a vagy M5b altípusokban fordulnak elő (monocytoid formák). Az szintén ismert, hogy az AML és az MDS között sok a biológiai azonosság. Ezen felül MDS-ben is előfordul olyan entitás, ami szorosan korrelál a citomorfológiával (blastszám < 5%, displasiás erythropoiesis, emelkedett thrombocytaszám és klasszikus micromegakaryocyták), valamint egy *specifikus genetikai aberráció, az ún. 5q-szindróma*.

Az ML WHO-klassifikációja a következő:

1. *AML specifikus citogenetikai transzlokációkkal*

- t(8;21//q22;22), AML 1/ETO
- akut promyelocita-leukaemia (AML3 t15;17//q22;q11-12) és a variánsok, PML/RAR α
- kóros csontvelő eosinophilekkel és (inv16//p13q22) vagy t(16;16//p13;q22). CBFb/MYH11 (MYH: miozin nehéz lánc) CFB β = core binding factor β , (ETO = 8–20–1 gén/RARA = retinsav receptor alfa)
- 11q23 (MLL)-anomáliákkal

2. *AML multilineáris displasiával (2–3 sejtvonal)*

- korábbi myelodysplasia/myeloproliferatív szindróma
- myelodysplasiás szindróma nélkül

3. *Terápiásan indukált AML és MDS*

- alkiláló szerek
- epipodophyllotoxin
- egyéb szerek

4. *Nem klasszifikálható AML-k*

- egyik formába sem illeszthető
- minimális differenciált AML
- differenciált AML
- akut myelo-monocytás leukaemia
- akut monocytaleukaemia
- akut erythroleukaemia
- akut megakaryoblastos leukaemia

- akut basophil sejtes leukaemia
- akut panmyelosis myelofibrosissal
- myelosarcoma/chloroma
- akut biphenotipias leukaemia.

Az AML WHO-klassifikáció a beosztásnál tekintetbe veszi hierarchikus értelemben a genetikai, morfológiai és anamnesztikus adatokat. Ide sorolhatók az EGIL-kritériumok szerint (European Group for the Immunological classification of Leukemias) a differenciálatlan leukaemiák bilineáris tulajdonságokkal és genetikai eltérésekkel mint t(9;22) vagy t(4;11).

A myelodysplasiás szindrómák WHO-klassifikációja:

- 5 q-szindróma, ahol a blastok száma a vérben és a csontvelőben < 5%, < 15% gyűrűmagvú sideroblastokkal

- RA (refr. anaemia) blastok a vérben < 1%, csontvelőben < 15%

- RARS (refr. anaemia gyűrűmagvú sideroblastokkal)

- RCMD (refr. cytopenia többvonalú displasiával)

- RCMD-RS (refr. anaemia többvonalú displasiával és gyűrűmagvú sideroblastokkal)

- RAEB-1 (refr. anaemia blastszaporulattal)

- RAEB-2 ugyanaz nagyobb arányú blastszaporulattal

- CMML-1 krónikus myelomonocytás leukaemia perzisztáló monocytosisal; a vérben több mint 1 \times 10⁹/l

- CMM1–2 ugyanazok a kritériumuk nagyobb blastarányval
- MDS-U ugyanaz mint MDS, de nem klasszifikálható.

Az AML többségéhez hasonlóan a WHO MDS-kritériumai sokkal inkább morfológiai leírások alapulnak.

Az egyéb MDS-alcsoportok felosztása a FAB már ismert kritériumai szerint történik: blastok a vérben és a csontvelőben, gyűrűmagvú sideroblastok, monocytosis a perif. vérben. Ennek a felosztásnak az alapja csak biológiai, klinikai vagy prognosztikus különbségek figyelembevételével lehetséges. A blastok százalékos aránya helyett mindinkább előtérbe kerülnek molekulárgenetikai faktorok, mint a *c-kit CMML-ben* vagy *RAS-mutációk*. Mindezt újabb, ill. folyamatban levő vizsgálatoknak kell tekintetbe venniük.

Végeredményben felvetődik a kérdés a klinikus számára, hogy meddig kell az újabb WHO-kategóriákat prospektív terápiás eljárásokban párhuzamosan vizsgálni; mielőbbi összehasonlító, sőt retrospektív vizsgálatokra is szükség van.

Elgondolkoztató, hogy az AML és az MDS diagnosztikájának az alapja most is a morfológia és az immunfenotípus meghatározása, elsősorban a kezelés mielőbbi elkezdése miatt, hiszen a kromoszómaanalízis időt vesz igénybe.

Bán András dr.

Iatrogén ártalmak

Az inhalált béta-receptor-agonisták és az instabil angina, valamint a myocardialis infarctus rizikója. Au, D. H. és mtsai (Health Services Research and Development (152), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Veterans Administration Puget Sound Health Care System, Seattle Division, 1660 South Columbian Way, Seattle, WA 98108, USA); Chest, 2002, 121, 846-851.

A myocardialis infarctuson (MI) átessett betegek esetében a béta-receptor-blokkolók csökkentik az ismétlődő myocardialis események számát és a halálozást. A béta-receptor-blokkolók tartós használat után történő *leállítás* az MI rizikóját négyszeresére növelheti. Az obstruktív légzőszervi betegségben (COPD) szenvedőknél alkalmazott béta-receptor-agonisták a béta-receptor-blokkolókkal ellentétes hatásúak. A cardiovascularis betegségben szenvedők számára *először*

felírt béta₂-receptor-agonisták a MI rizikóját hétszeresére növelik.

A szerzők e kérdés további tanulmányozására vizsgálták az inhalált béta-receptor-agonisták és az akut coronaria-szindróma miatti hospitalizáció kapcsolatát. A vizsgálathoz az „ambuláns ellátás minőségének javítása” című, 1996–1999 között végzett, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat adatainak egy részét használták fel.

10 569 betegnek küldtek kérdőívet, amelyek 61%-a (6463) érkezett vissza. A vizsgált időszakban 630 beteget kezeltek kórházban instabil angina, vagy MI miatt. A computerizált gyógyszeradatbank alapján ellenőrizték a béta-receptor-agonista és a béta-receptor-blokkoló használatát. Megállapítják, hogy azoknak az akut coronaria-szindrómás betegeknek, akik a cardialis esemény előtt 3 hónapon belül béta-receptor-agonistát kaptak, a cardialis eseményre nagyobb rizikójuk volt, mint akik ilyen kezelésben nem részesültek. A cardialis történések előtt (90 napon belül) béta-receptor-blokkolót használók rizikója viszont kisebb volt, mint azoknak, akik ilyen terápiát nem kaptak. Feltételezhető, hogy a béta₂-receptor-agonista alkalmazása myocardialis ischaemiát válthat ki, illetve rosszabbíthat. Ezek a szerek ugyanis elsősorú metabolizmus nélkül érik el a szívet, és még a szelektív béta₂-receptor-agonisták alkalmazása után is észlelhető a chronotrop és inotrop válasz növekedése, valamint fokozódó pitvari és kamrai ectopia.

A béta-receptor-agonisták akut coronaria-szindróma rizikóját növelő hatása miatt e szereket csak komoly mérlegelés után szabad myocardialis ischaemia esetén felírni, és a beteget nyomatékosan figyelmeztetni kell arra a veszélyre, amit a béta-receptor-agonista használata, illetve esetleges túladagolása okozhat. Mivel az inhalatív béta-receptor-agonisták igen hatásosak a COPD kezelésében, további vizsgálatokkal kellene feltárni, hogy hogyan lehet a béta-receptor-agonistát használók myocardialis ischaemiájának rizikóját csökkenteni.

Károlyi Alice dr.

Kórélettan

Az atherosclerosis immunpatológiája. A mainzi hipotézis. Bhakdi, S. (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Né-

metország. E-mail: sbhakdi@mail.uni-mainz.de): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 390–394.

A szerző kommentárjának bevezetőjeként hangsúlyozza, hogy az atherosclerosis egy különösen speciális, krónikusan lefolyó gyulladós folyamat eredménye, amely a subendotheliumban zajlik. Lipidlerakódás, elsősorban a low density lipoprotein (LDL) lerakódása indítja el a kórfolyamatot. A lipoproteinek inerciális, az emberi szervezetben megtalálható természetes molekulák, amelyek az életműködéshez szükséges koleszterin transzportját végzik. Egy LDL-molekula több ezer koleszterinmolekula aggregátumából, foszfolipidekből és egy apolipoprotein-B burokból áll. A sejtek felszínén aktív receptorok találhatók, amelyek specifikusan kötődnek az apolipoprotein-B-hez, és eltávolítják a keringésből az LDL nagy részét. Szükség esetén a sejtek receptoraikon keresztül felveszik az LDL-t, amelyekből a sejteken belül aminosavak és koleszterin szabadul fel, és válik hozzáférhetővé az anabolikus folyamatok számára. Ez a fiziológiai folyamat lizoszomális enzimek hatására (proteázok, koleszterinázsok) következik be, amely enzimek minden sejttaggal rendelkező sejtben megtalálhatóak.

Az érfal lazább részein, az érfalsérülések helyén az LDL a subendothelialis szövetekbe szívárog, amelyet a nem lamináris áramlás és magasabb nyomás is elősegít. Az így lerakódott lipoproteinek mennyiségét az LDL plazmaszintje befolyásolja. Az LDL-koleszterin-szint a születéskor 25–30 mg/dl. Az élet folyamán vérszintje az átlagpopulációban csekély mértékben emelkedik, átlagosan 150–180 mg/dl szintet ér el.

Az LDL plazmaszintje két okból lehet magasabb: 1. mozgásszegény életmód révén, amelynek során a májban fokozódik az endogén koleszterinszintézis, és az LDL-receptorokon csökken a sejtek LDL-felvétele, 2. koleszterinben gazdag étrend vagy a túlzott táplálékfelvétel.

A monocyták és macrophagok bekebelezik az LDL-molekulákat és az erek falában vándorolnak, és koleszterintartalmuk részét vesz az ún. „habos sejtek” (foam cells) kialakulásában. Az ún. „revers cholesterol transport” során az extrahepaticus szövetekből a koleszterin eltávolítását a HDL végzi, és visszajuttatja azokat a májba. Fő apolipoproteinje a májban és a vékonybélben képződő apoA-I és apoA-II. Ezek az apolipoproteinek a foszfolipidekkel együtt naszcens HDL-ként szekretálódnak. A HDL fe-

lületére kötődött szabad koleszterin észterifikálódik, amely trigliceridekre kicserélődve lipoproteinekbe vándorol, amit a máj trigliceridlipáza hidrolizál. A szabadabbá váló HDL ismét képessé válik szabad koleszterin felvételre a sejtthártyáról.

Excesszív habos sejt képződéskor a HDL-függő transzport túltelítődik, a sejtek gyulladás indukálta mediátorokat (citokineket) termelnek, amelyek a simaizomsejtek érfalba történő proliferációját és bevándorlását idézik elő, és extracelluláris matrix képződést eredményeznek. Néhány habos sejt elhalása következik be, így a lipidek szabadabbá válnak. A krónikus gyulladás necroticus és elmeszesedett részekből álló hegeket eredményez, amelyek révén az atheroscleroticus laesio jellegzetes patológiája alakul ki.

Mintegy tíz éve a tudományos életben az atherosclerosis kialakulásában az oxidatív lipidteória vált általánosan elfogadottá. Steinberg 1981–1984 között alkotta meg ezt a koncepciót, amely szerint az LDL gyulladós folyamat révén oldékony molekulává alakul. Az oxidált LDL- (ox-LDL-) molekulák már nem az LDL-receptoron, hanem az ún. „scavenger-receptor” révén jutnak a sejtekbe, ahol a macrophagok bekebelezik őket, és a habos sejtek képződése indul be. Az *in vivo* kapott eredmények alapján az oxidatív elmélet logikusnak tűnt, és a patológiai elváltozásokat magyarázni tudta. Az ezredfordulón számos szakfolyóiratban megjelent átfogó tanulmány úttörő jellegűnek tekintette az oxidatív elméletet, ami kulcsszerepet játszott a fejlett ipari országokban is vezető koszorúér-betegség patológiájának kialakulásában. Ennek ellenére a nagyobb klinikai tanulmányok eredményei csalódást keltettek; ugyanis ezek azt mutatták, hogy a koszorúér-betegség incidenciájában az antioxidáns terápia ellenére lényeges csökkenés nem következett be. A kétségeket a NEJM szerkesztőségi közleménye és elemzése is hangsúlyozta. Ezenkívül a Heart Protection Study eredményei, amelyeket az AHA 2001. évi összefoglalójában ismertettek, azt mutatták, hogy az összehalalozásban, így a koszorúér és agyi vascularis eredetű halalozásban 40 mg simvastatin adása mellett csökkenés következett be, míg az antioxidáns csoportban ilyen hatást nem találtak. A tanulmányt még nem publikálták, de a szükséges információk az Internet HPSinfo.org honlapján hozzáférhetőek minden érdeklődő számára.

Az oxidatív lipidelméletnek időközben néhány komolyabb problémája adódott, amelyeket általában

nem lehet kikerülni: 1. Tény, hogy az oxidált LDL csak igen kis mennyiségben mutatható ki az atheroscleroticus plakkokban. 2. A laesiókban kimutatták, hogy a komplementrendszer aktiválódása következik be annak ellenére, hogy ismert tény, hogy az ox-LDL a komplementrendszert nem képes aktiválni. 3. A subendothelialis régióban lerakódó LDL nagy mennyiségben tartalmaz szabad koleszterint, amelynek ultrastruktúrája eltér a natív vagy ox-LDL szerkezetétől.

Az atherogenesis alternatív hipotézisének kialakulása.

A szerző és mtsai kutatómunkájának eredményéből ered az új hipotézis megalkotása, ugyanis igazolták, hogy az atheroscleroticus laesiókban nagy mennyiségben mutatható ki aktivált komplement. Állatkísérleti adatok megerősítették megfigyelésüket, hogy a komplementrendszer aktiválódása időben és helyileg is a subendotheliumban lerakódott lipoproteinek mennyiségével mutat összefüggést. Humán vizsgálatok szerint a lerakódott lipoproteinek elsősorban a természetes LDL-koleszterin és nem az oxidált LDL-t tartalmazzák, amelyek a komplementrendszert közvetlenül aktiválni képesek. Ezen jelenség okának vizsgálata vezetett ahhoz a felfedezéshez, hogy az enzimatis (nem oxidatív) LDL-bontás (proteázok és koleszterinázok segítségével) fokozzák a lipoproteinmolekulákban a komplementaktiválódást, különösen a C-reaktív proteinhez (CRP) kötődő klasszikus aktiválódás révén. Ezáltal az LDL enzimatis átalakulása okzerű magyarázatot szolgáltat a rejtélyes komplementakkumulációra a károsodott ér falban. A leletek további felfedezések lehetőségét nyújtották.

Bizton állítható, hogy az *in vitro* enzimatis LDL-átépülés (E-LDL) morfológiája és struktúrája azonos azzal, amelyet az endothelialis laesiókban észlelünk. A proteázok és hidrolázok az LDL-molekulát fúziószerű állapotba helyezik (hasonlóan viselkedik, mint olajsepp a vízben). A különböző nagyságú fúziós partikulákból álló megváltozott LDL-molekulákat a macrophagok gyorsan inkorporálják, és habos sejtek képződése indul meg, egyidejűleg MCP-1 (monocytá kemotaktikus protein 1) és interleukin 6 (IL-6) szabadul fel. A magas E-LDL-koncentráció citotoxikus, emiatt néhány habos sejt elhalása következik be.

Azon okból, hogy az E-LDL a korai atheroscleroticus laesiókban megjelenik, specifikus monoklonális antitestek képződnek. Immunkémiai módszerekkel azonos helyen kimutathatók a CRP, az E-LDL és a komplement

subendothelialis régióban. Ismert, hogy a komplement proinflammatoricus hatású, és felmerül a kérdés, hogy vajon a tartós immunkomplekt-aktiválódás ártalmas lehet-e. Ezen lehetőség vizsgálata a komplementdeficiens nyulakon 14 hetes koleszterinben gazdag táplálás ellenére lényegesen enyhébb atheroscleroticus elváltozásokat találtak a kontrollcsoporthoz képest.

A komplementrendszer gátlása az atherosclerosis ellenében hat, és az immunrendszer aktiválása siettet a patológiai folyamatot. Ezt igazolja az a vizsgálat is, amelynek során bakteriális endotoxin hetente egy alkalommal iv. adva állatokban aktiválja a macrophagokat és CRP-képződést eredményez, amelynek révén az endotoxinnal kezelt állatokban siettet a jelentős atheroscleroticus laesiók kialakulását. Ilyen megfontolásból sok esetben nincs értelme specifikus fertőzést (pl. Chlamydia infekció) keresni az atherosclerosis etiológiájában.

A mainzi koncepció.

Az új koncepció kialakítása folyamatosan történt. Minden egyes LDL-molekulának atherogen potenciálja van, amely külső behatások (oxidáció vagy infekció) következtében alakul ki. A koleszterinmolekuláknak az LDL-partikulákba való „becsomagolása” megóvjá azokat a lebontás és az immunrendszer behatásai ellen. Normális esetben az LDL-t saját receptorai felismerik és a sejtekbe bejuttatják, ahol az endolizoszómák „kicsomagolják” a koleszterinmolekulákat, amely folyamat semmilyen érfalkárosodással nem jár.

Amikor az LDL a subendotheliumba jut, a lipoproteinmolekulák egy részét a tapadós mátrix visszatartja. Fiziológias körülmények között a szervezet számára az oldhatatlan koleszterin eltávolításának egyedüli lehetősége a hosszú életű phagocyták tevékenysége. Ezért fogják az integrális „SOS” elemek az LDL-t kicsomagolni az ubiquote proteázok és koleszterinázok segítségével. Ennek során a CRP kötőhelyével érintkezésbe kerülnek, és komplementaktiválódás mellett a monocyták odaáramlását idézik elő. Egyidejűleg az LDL olyan molekulává alakul, amelyet a macrophagok felismernek és felvesznek. A habos sejtek a HDL-függő reverz koleszterintranszport révén felbomlanak, és a koleszterin az ér falban szabaddá válik (ez a szöveti LDL-koleszterin fiziológias transzportja). A folyamat során proinflammatoricus citokinek (IL-1 és TNF) nem termelődnek fokozott mértékben, és a lipidek eltakarítása gyulladási reakciók nélkül megvége.

Kóros körülmények között a gyulladási citokinek (IL-6) szabadabbá válnak, és megindul a macrophagok bevándorlása az ér falba, a lipidek szabadvá válnak során, amelyet a komplementrendszer aktiválódása kísér. Circulus vitiosus alakul ki, és a folyamat krónikus gyulladási megy át: sejtproliferáció és extracelluláris mátrix képződése indul meg. Hegesedés következik be, amelyhez kalcium-lipid-protein komplexum lerakódása is társul. Az atherosclerosis a lipidtranszport túltelítődése következtében alakul ki, amelyben a természetes immunrendszer (komplement és macrophagok) központi szerepet játszik.

A mainzi hipotézis alkalmazása és prognózisa.

Alkalmazása. 1. Ki lehet jelteni, hogy az atherosclerosis jöllehet polifaktoriális, végső sorban mégis monokauzáli megbetegedés. Egy hasonlaltal jellemezve ezt, a tuberkulózis hozható fel példának: sok elősegítő tényező szükséges a tbc kialakuláshoz, és ezek a betegség lefolyását is meghatározzák (szegénység, hiányos táplálkozás, alultápláltság, HIV-fertőzés stb.). Ennek ellenére csak egy kóroka van: a *Mycobacterium tuberculosis*. A kórokozó hiányában az összes rizikótényező együttesen sem képes a tbc-t létrehozni. Ehhez hasonlóan állítható, hogy az atherosclerosisnak is csak egy oka van: a koleszterin transzportmechanizmusának zavara, amely miatt a subendothelialis kötőszövetből annak eltávolítása nem történik meg. A mainzi hipotézis központi tétele, hogy a filogenetikailag legidősebb immunmechanizmusok – komplement és macrophagtevékenység – részben abból a célból jöttek létre, hogy a kötőszövetből a lerakódott koleszterint eltávolítsák. Ez életünk folyamán állandóan működő fiziológiai folyamat, minden káros hatás nélkül. Ahogy az emberi szervezetben a fiziológias folyamatok patológiássá válhatnak, ez történik akkor is, amikor a lipidtranszport-mechanizmus túltelődik, és ennek kíséretében az immunrendszer aktiválódik.

Ebből adódik, hogy az atherosclerosis három fő meghatározója: 1. Túlzott LDL-insudatio a szövetekbe, amely magas LDL-plazmaszinttel és hipertóniával jár. 2. Csökkent, illetve károsodott reverz koleszterintranszport az alacsony HDL-plazmaszint miatt. 3. A folyamatot kísérő komplement- és macrophagaktiváció, amely fokozódik az egyidejű dohányzás, hemodialízis és krónikus fertőzések révén.

2. Hangsúlyozzák, hogy gyakorta számos genetikai komponenssel is

számolni kell az atherosclerosis keletkezésében. A mainzi hipotézis ebből a szempontból is különbözik ettől a feltételezéstől. Noha meghatározott genetikai defektusok a koleszterin transzportmechanizmusát jelentősen károsíthatják, az ilyen hereditáer defektusok azonban aránylag ritkák. Más genetikai tényezők az atherosclerosis lefolyását befolyásolhatják, de ezek jelentősége csekély. A tüdő-tbc-vel való analógia itt a következő: a betegség kialakulásában a leginkább döntő a tüdőbe jutó baktériumok száma. Genetikai tényezők a tbc lefolyását módosíthatják, de annak keletkezéséért nem felelősek. A „protuberuloticus” tényezők kiszűrésére genetikai szűrőprogram nem létezik, ezzel analóg módon egy esetleges atheroscleroticus gén szűrése is értelmetlen.

3. A koszorúér-betegség és a CRP közötti összefüggés tekintetében röviden az mondható el, hogy az atherosclerosis egy „szisztémás gyulladós” folyamat eredménye. A mainzi hipotézis szerint a lipidekkel túltelített macrophagok „SOS”-szignálokat adnak le, amelyhez az IL-6 képződése is tartozik, amelyet a CRP indukál a májsejtekben. Ez magyarázza a súlyos atheroscleroticus folyamatokban megfigyelhető CRP-szint-emelkedést. Teleológiai szempontból is ésszerű, hogy a CRP és E-LDL kötődése során fokozott komplementaktiválódás következik be, és a koleszterin transzportfolyamata felerősödik.

Az emelkedett CRP-szint más szerzők véleményével szemben nem egy szisztémás fertőzésre vezethető vissza, hanem csupán annak a kifejeződése, hogy az atheroscleroticus laesiókban gyulladós folyamat indult el.

Prognózis. 1. Az atherosclerosis kialakulása a koleszterintranszport túlterhelésének elkerülésével befolyásolhatóvá válik. Ezek két fő teendőt foglalnak magukban: a) Az LDL/HDL-koleszterin arányt < 2,5 alá kell csökkenteni, ahogy ezt a National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) is ajánlja. b) A hipertónia megfelelő kezelése. Ezek a ténykedések rendszerint elegendőek ahhoz, hogy az atherosclerosis progresszióját mérsékelni tudjuk. Amennyiben az LDL/HDL hányados korrekciója elérhetővé válik, a további profilaxis jelentősége csökken. A megfelelő életmód és a gyógyszeres kezelés is hatásos. A statinok a koleszterinszint csökkenése mellett gyulladáscsökkentő hatásuk révén kedvező eredményűek, és járulékos hasznot hoznak.

2. Várható, hogy az antioxidánsokkal végzett kezelési vizsgálatok eredménytelenek lesznek, és a main-

zi koncepció után elindításuk nem tekinthető bölcs döntéseknek. Az oxidált LDL-t vizsgáló kutatómunkák hosszú távon veszíteni fognak jelentőségükből. Az oxidatív folyamatok az atheroscleroticus laesiókban a mainzi hipotézis szerint sem zárhatók ki, de ezek patogenetikai jelentősége csekély.

3. Tekintettel arra, hogy az atherosclerosis kialakulásához semmilyen infekciót okozó kórokozó ágens nem szükséges, a koszorúér-betegségben alkalmazott antibiotikus kezelés csődöt fog mondani. Emellett a nem szakszerű antibiotikus terápia ismert veszélyeit is hangsúlyozni kell. Az atherosclerosis infekciós genézisének további kutatása jelentős költségeket igényel, de nem fog további lényeges előrehaladáshoz vezetni.

Zárásként hangsúlyozni szükséges, hogy az általánosan elfogadott állásfoglalás szerint a koszorúér-betegség incidenciáját kb. 50%-ban befolyásolja a fennálló hypercholesterinaemia. A szerző véleménye szerint a „normális” koleszterinszint definícióját újra kell elemezni. Egészen biztos, hogy az LDL/HDL aránynak kiemelkedő jelentősége van, amelyet eddig nem kellően vettünk figyelembe. A rendelkezésre álló adatok revíziója látszik ésszerűnek ebből a szempontból, mielőtt a koleszterin jelentőségét újra vizsgálalnánk.

A koleszterinszint gyógyszeres csökkentésének korlátozott eredményei érvként nem alkalmasak az ismertett hipotézissel szemben, tekintettel arra, hogy a betegek egy része a betegség végstádiumában van. Az atherosclerosis már fiatal életkorban elkezdődik, és a profilaxist már korán el kell kezdeni. Miután az alapvető patológiás történések ismertté váltak, a politika és a társadalom feladata, hogy az emberek jólétének biztosítását ebből a szempontból is figyelembe vegyék.

Orosz István dr.

Orvosi technika

Kamrai vagy kétüregű pacemakerterápia sinuscsomó-betegségben. Lamas, GA. és mtsai (Division of Cardiology, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, Florida USA): *N. Eng. J. Med.*, 2002, 346, 1854-1862.

Kétüregű pacemakerrel a pitvar-kamrai szinkronitás fenntartható, és fizioológiásabb ingerlés végezhető, mint kizárólag kamrai készülékkel. Habár retrospektív vizsgálatok a két-

üregű vagy pitvari készülékek előnyeit valószínűsítették a kamraiakkal szemben, randomizált tanulmányok eltérő eredményekre vezettek a halálozás és stroke esetében, főleg sinuscsomóbetegségben. A szerzők a kétüregű és kamrai pacemakereket hasonlították össze sinuscsomó-betegségben eseménymentes túlélés és életminőség szempontjából.

A randomizált, multicentrikus vizsgálat során 2010 betegnek ültettek be kétüregű, rateresponsive készüléket. Randomizációt követően kamrai vagy kétüregű ingerlést alkalmaztak. A betegek medián életkora 74 év volt. Több, mint 50%-nak volt korábban supraventricularis tachycardiája vagy pitvarfibrillációja. Az implantáció során valamennyi betegnek sinusrythmusa volt. A betegek 20%-ának AV-blokkja volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja (stroke vagy bármely okból bekövetkező halálozás) 22,2%-ban következett be, a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. Pitvarfibrilláció 487 betegnél alakult ki (24,2%; a kétüregű csoportban 21,4%, a kamrai csoportban 27,1%, $p = 0,008$). Krónikus pitvarfibrilláció ezen belül 105 betegnél alakult ki (a pitvarfibrillációs betegek 21,6%-a; 15,2% a kétüregű, 26,7% a kamrai csoportban, $p < 0,001$). Ha a betegnek az implantációt megelőzően még nem volt pitvarfibrillációs epizódja, kétüregű ingerlést alkalmazva a pitvarfibrilláció incidenciája 50%-kal alacsonyabb volt, mint kamrai ingerlésnél ($p = 0,001$). Pitvarfibrillációs anamnézist rendelkező betegek esetében nem volt szignifikáns különbség a pitvarfibrilláció incidenciájában az implantációt követően (14%-kal kevesebb esemény a kétüregű csoportban).

Szívelégtelenség miatt kórházi kezelés a kamrai csoportban 12,3%-ban, a kétüregű csoportban 10,3%-ban vált szükségessé (nem szignifikáns különbség, $p = 0,13$). Nem volt szignifikáns különbség a csoportok között sem a korábban szívelégtelenség miatt kezelt, sem a még nem kezelt betegeknek. Kétüregű ingerlést alkalmazva a betegek kevesebb pontot értek el a szívelégtelenség súlyosságát mérő skálán, mint kamrai ingerlésnél (1,75 pont/vizit kamrai, 1,49 pont/vizit kétüregű módban, $p < 0,01$).

Myocardialis infarctus, diabetes mellitus, szívelégtelenség, supraventricularis tachycardia az implantációt megelőzően a kétüregű csoportban kissé gyakrabban fordult elő, mint a kamrai csoportban. A szerzők többváltozós analízist végeztek a különbségek hatásainak kiküszöbölésére. Az elemzés alig volt hatással az elsődle-

ges végpontra, azonban kétüregű ingerlésnél a kamraihoz viszonyítva a korrigált kockázati hányados 0,73 lett szívélgtelenség miatti kórházi kezelésre nézve ($p = 0,02$), és 0,85 a kombinált klinikai végpontra nézve (összhalálozás, stroke, szívélgtelenség miatti kórházi kezelés, $p = 0,05$). Alcsoport-analízis során nem találtak különbséget a végpontokban az idős (> 75 év), nő, színesbőrű, vagy supra-ventricularis tachycardiás anamnézissel rendelkező betegek között.

Mind a kamrai, mind a kétüregű ingerlés szignifikánsan javította az életminőséget az SF-36 skálán mérve. A kétüregű ingerlés a skála 8 kategóriájából 6-ban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutatott.

Az utánkövetés során az eredetileg kamrai ingerlést 313 esetben (31,4%) kétüregű ingerlésre állították. Súlyos pacemaker-szindróma 182 esetben fordult elő. Gyakoribb okok az átprogramozásra a teräpiarefrakter szívélgtelenség, chronotrop inkompetencia, valamint supra-ventricularis tachycardia voltak. Szövödmények 4,8%-ban fordultak elő, leggyakrabban a pitvari elektróda dislocatiója (1,8%), pneumothorax (1,5%), a kamrai elektróda diszfunkciója (1,1%). Halálos szövödmény nem fordult elő.

Az Amerikai Egyesült Államokban a pacemakerimplantációk 50%-a sinuscsomó-betegség miatt történik. Korábbi kisebb vizsgálatok a kétüregű ingerlés előnyös hatásait valószínűsítették a kamrai ingerléssel szemben. Ezzel szemben a 2568 beteget érintő CTOPP (Canadian Trial of Physiologic Pacing) vizsgálat nem mutatott különbséget a két ingerlési mód között a halálozás, stroke vagy szívélgtelenség miatti kórházi kezelés tekintetében. A vizsgálatban a sinuscsomó-betegségben szenvedő betegek száma 1077 volt, ezért nem volt elég érzékeny e csoporton belül a különbségek kimutatásában. Jelen vizsgálat, mely 2010 beteget érintett, szintén nem mutatott ki szignifikáns különbséget az össz- vagy cardiovascularis halálozás és a stroke tekintetében.

Az AV-szinkron ingerlés jelentősen csökkenti a pitvarfibrilláció fellépésének valószínűségét a kamrai ingerléssel szemben, továbbá jelentős szerepet játszhat az optimális szív működés fenntartásában. A kamrai csoportban magas számban előforduló pacemaker-szindróma oka a pitvar-kamrai szinkronitás elvesztése. Korábbi vizsgálatok igen eltérő eredményeket adtak (1,7–83%) e szindróma gyakoriságára, amely a tünetek eltérő értelmezéséből fakadhat. Az életminőség javulása kevésbé szembetűnő, mint a

szívélgtelenség vagy az angina pectoris tüneteinek csökkenése.

Összességében, sinuscsomó-betegségben szenvedő betegeknek a kétüregű ingerlés nem javítja a strokekészenlétét a kamrai ingerléssel szemben, viszont csökkenti az újonnan felfedezett és krónikus pitvarfibrilláció esélyét, csökkenti a szívélgtelenség tüneteit és kismértékben javítja az életminőséget.

Róka Attila dr.

Sportorvostan

A magas aerob kapacitás edzetlen személyekben a nagyobb térvolumen következménye. Martino, M. és mtsai (York University, Toronto, Kanada): Med. Sci. Sports Exerc., 2002, 34, 966.

A maximális oxigénfelvevő képesség (aerob kapacitás) a fiatal, nem edzett felnőttekben 40–50 ml/kg közötti, a fizikailag aktívokban 60, az állóképességi sportágakban kiváló teljesítményt nyújtó személyekben 70 feletti érték. Akadnak azonban előzetes edzés nélkül is magas aerob kapacitású személyek, mint ahogyan nem mindenkinek nő edzéssel a maximális oxigénfelvevő képessége. Az edzhetőség és az angiotenzinkonvertáló enzim fenotípusa között kapcsolatot gyanítanak. Az aerob kapacitás 10–25%-kal nőhet az edzeshónapokévek során. A térvolumen a nem edzetek 70–80 ml/kg értékével szemben 90–100-ra emelkedhet az edzéssel, illetve az edzetlenekben 55–95 ml/kg közötti értékek mérhetőek.

Eddig még nem elvégzett összehasonlítást tettek az edzésmentes nélküli „normális” és „magas” aerob kapacitású személyek hemodinamikai és térvolumen értékei között. Két év alatt mintegy 1900 személy spiroergometriás vizsgálatá során akadtak hat, genetikusan magas aerob kapacitású, 20 év körüli személyre, akik számottevő edzésmentes nem rendelkeztek. A testméreteikben és korban illeszkedő kontrollcsoport maximális oxigénfelvevő képessége 49 ml/kg alatt, illetve a „magasoké” 62,5 ml/kg felett volt. A szív térvolumenük maximuma 102, illetve 149 ml, a szívperctérfogatuk maximuma 20,0, illetve 28,9 l/perc, a (nyugalmi) térvolumenük 76,7, illetve 92,3 ml/kg volt. Nem volt jelentős különbség a vérnyomás, az arteriovenosus oxigénkinyerés (16,4–18,3 ml/dl), a hematokrit értékében, a he-

moglobinszázalék 14,1, illetve 15,2 volt. Természetesen a plazmavolumen és a teljes vörösvértest-volumen a magas aerob kapacitású – magas térvolumenű csoportban magasabbnak adódott.

A „magas” csoportban két személy adódott 79 ml/kg-os térvolumennel, tehát nem különbözött a „normális” értékektől. Felvetik, hogy a nagy térvolumen, vagy annak jobb kihasználhatósága – a jobb vérelosztás, vazomotoros működés – a szokatlanul nagy aerob kapacitás magyarázata.

Acetilén-visszalégzéssel, illetve Evans-kék hígítással mérték a fenti paramétereket.

[Ref.: Örökzöld téma a sporttudományban, mitől tehetség a tehetség? Ma erre génvizsgálatok sora is keresi a választ. Bizonyos, hogy nem egyetlen gén, egyetlen funkció a felelős, hiszen kiegészítő-kompenzáló működésláncok vigyázzák az élet szempontjából alapvető képességünket, az oxigénből és tápanyagból az energia előállítását és mozgásra felhasználását (Orv. Hetil. 2001, 142, 2673-2679). A centrális tényezők (szív, tüdő, vérszállítás) az oxigénkínálatot, a periféria (izomzat) a felhasználói kapacitást jelentik. A fenti dolgozathoz a periféria teljesítőképességére csak az arteriovenosus oxigénkülönbség utal. Ha ezt egy izomra vonatkozóan mérik (pl. a m. quadriceps) ellátó ereket kanulálva, akkor az oxigénkínálót szerepének fontosságát mutatják az adatok. Más helyzetekben, akár immobilizáció, akár betegségeket kísérő izomfogyás eseteiben a helyi izomzat edzése az egész test aerob kapacitását is növeli. Míg az aerob kapacitás 30%-nál nagyobb mértékű megnövelése edzéssel nem nagyon fordul elő, egyes aerob enzimaktivitás, a mitokondriumfelület, a kapillarizáció olykor két-két és félszerese az edzetekben a nem edzetekhez képest. Persze ez az edzett izomra vonatkozik, nem az egész testre, így összhangban van a cikkben felvetett lehetőséggel, a (nem nagyobb) térvolumen célszerűbb kihasználásával.]

Apor Péter dr.

Myocardialis perfúzió és perfúziótartalom az edzetekben. Kalliokoski, K. K. és mtsai (Univ. of Turku, Finnország E-mail: Kari.Kalliokoski@pet.tyks.fi): Med. Sci. Sports Exerc., 2002, 34, 948.

A coronariaátáramlási rezervet (dipiridamol vagy adozin infúzióra adott növekedést) PET-tel mérték 11 állóképesen edzett és 9 kontrollszemélyben. A szívizom munkáját a szívperctérfogat \times artériás középnyomás/bal kamra tömeg képlettel jellemezték.

Az edzetek bal kamra tömege nagyobb – 307 gramm, az edzetleneké 232 g –, a szív munkája kisebb, mind nyugalomban (1,4 szemben 2,8 l/Hgmm/g), mind az adozininfúzió alatt (2,4–3,8). A perfúzió sem nyugalomban (0,78, illetve 0,76 ml/perc × g) sem az adozininfúzió alatt (3,46, illetve 3,14) nem különbözött az edzetek és edzetlenek vizsgálatakor. Nem különbözött a coronaria-ellenállás sem (115, illetve 119 Hgmm × ml/perc × g nyugalomban, sem az adozininfúzió alatt (28, illetve 30). Az adott szív munkára eső perfúzió lényegesen nagyobb az edzetekben, mint a kontrollszemélyekben (0,56, illetve 0,34 ml/Hgmm × l).

Az edzett szív ezek szerint „luxus-perfúziót” tart fent nyugalomban. Hiányzanak a szívizom egyidejű oxigénfelhasználására vonatkozó mérések. Az állatkísérletek megnőtt perfúziós rezervet mutattak az edzés hatására; emberen ez nem alakul ki, így az az elképzelés, hogy a nagyobb maximális oxigénfelvétel, a nagyobb fitness nagyobb coronariatartalékok is jelentene, nem igazolódott. Ahol mégis ilyenre utalnak a mérések, a kiindulási érték volt igen alacsony. Követéses edzéstannal valóra lenne szükség nagyobb esetszámmal a biztos válszadásra.

Apor Péter dr.

Szívmegeállás fiatal maratoni futónál. Ratliff, N. B. és mtsai (Dept. of Gen. Cardiovasc. Res., Mineapolis Heart Instit. Found., Minneapolis, MN 55407, USA): Lancet, 2002, 360, 542.

Egy 28 éves maratoni futóról van szó az esetismertetésben, akinél 2000 októberében egy futóverseny végén colapsust, kamrafibillációt találtak, amely 45 perces resuscitatio és defibrillálás, valamint intravenás adrenalin után rendeződött. A futót comatosus állapotban szállították a szerzők intézetébe, ahol az elvégzett coronarographia normális koszorúartériákat mutatott, az echocardiogram nem adott támpontot a lezajlott szívmegeállás okára. A vérkémiai vizsgálatok metabolikus acidosis, veseelégtelenséget és rendkívül magas kreatininkináz értéket mutattak (ez normálisan 29–235 E/l közötti, a betegé 1272 E/l volt). Az első vizsgálat alkalmával a szérum kálium- és kalciumszintje még normális tartományban volt, 3 órával később azonban a kálium 7,4 mEq/l-re emelkedett, a kalcium 1,3 mmol/l értékre csökkent, a következő nap reggelére a kreatininkináz enormis mértékben, 280 000 E/l-re emelkedett. Mindkét lábon compart-

ment-tünetcsoporthoz alakult ki, többszöri fasciotomia ellenére a jobb lábbon gangraena miatt *térd alatti amputáció* vált szükségessé. Ez után a fiatal ember egy másik intézetbe került, ahol az arrhythmia okozó jobb kamra dysplasiát kizárták, és elektrofiziológiai vizsgálattal sem tudtak választ adni a kamrafibilláció eredetére. Biztonság okáért a szerzők intézetében cardiverter defibrillátort implantáltak. Közben kiderült, hogy a futó a verseny előtt vírus megbetegedés miatt nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert kapott. A lezajlott szívmegeállástól számított 8 héttel később a fiatal embert teljes neurológiai és renalis remisszióban bocsátották el.

9 hónappal később a jobb bicepsből izombiopszia történt, az anyagot részletesen vizsgálva kóros intramuscularis savi foszfátot, elektronmikroszkópos vizsgálattal pleomorph mitokondriumok nagy számát találták. A *kvantitatív mitokondriális enzimvizsgálatok a karnitin-palmitoiltranszferáz részleges hiányát mutatták ki.* Így vált nyilvánvalóvá a maratoni futó *mitokondriális myopathiája.* Mindezek után a páciensnek a tartós testi megerőltetés elkerülését ajánlották, ezt és lábának amputációját figyelembe véve kezdett dolgozni újból.

Az esetismertetés rendkívül tanulságos volt, s az elvégzett vizsgálatok alapján a szerzők a hasonló történések elkerülésére feltétlenül szükségesnek tartják, hogy a fiatal maratoni futókat alaposan vizsgálják ki ritkább cardiovascularis megbetegedések (hyperthrophias cardiomyopathis és/vagy rendellenes koszorúartéria megléte) irányában is, valamint célszerű az esetleges rhabdomyolysis kockázati faktoraira is figyelni.

Iványi János dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Antiretrovirális kezelés felnőtt HIV fertőzés ellen 2002-ben. A Nemzetközi AIDS Társaság – USA Kerekasztal korszerűsített ajánlása. Yeni és mtsai (International AIDS Society USA, 1001 B O'Reilly Ave, San Francisco, CA 94129, USA): JAMA, 2002, 288, 222-235.

Kevés megbetegedés létezik a Földön, melynek kezelési stratégiája és a gyógyszeres terápia lehetőségei olyan gyorsan változnak, mint a HIV/AIDS esetében, ezért a standard kezelési protokollokat minden évben kissé

meg kell változtatni. A Nemzetközi AIDS Társaság az USA-ban (IAS-USA) 1995 óta évente rendszeresen közlést tesz egy, elsősorban az alap kutatásban résztvevők, kutatók és klinikusok által összeállított antiretrovirális kezelési protokollt, mely tartalmazza a HIV/AIDS betegség terápiajával kapcsolatos legfontosabb irányelveket: 1. mikor kell megkezdeni a gyógyszeres kezelést, 2. melyik kombinációval indítsuk a terápiát, 3. milyen módon monitorozzuk a kezelés hatékonyságát és mikor változtatunk a terápián, 4. hatástalanság esetén milyen úgynevezett „mentő kombinációkat” alkalmazzunk, 5. speciális esetek kezelése (gyermekek, terhések terápiaja, illetve posztexpozíciós profilaxis).

Az eredményes, kombinált antiretrovirális terápia (HAART) vírusellenes kezelésben még nem részesült (naiv) betegeknek gyorsan csökken a vérben a keringő vírus-RNS mennyiségét (viral load) és fokozatosan, sokszor normális szintre emeli a CD4⁺ (helper) lymphocyták számát. A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációk nem eradikálják teljesen a HIV-et, ezért a kezelés célja a víruszaporodás minél hosszabb ideig történő gátlása (keringő vírusmennyiség kimutathatósági szint, 50/mm³ alatt tartása) és a celluláris immunrendszer megfelelő szintre javítása (CD4⁺ lymphocytaszám minimum 200/mm³ fölött). A korábbi években a kezelés megkezdését már 350/mm³ CD4⁺ lymphocytaszám alatt javasolták, de az utóbbi évek klinikai tapasztalatai (a vírusellenes gyógyszerek hosszú távú mellékhatásai, az egyre gyakrabban észlelhető gyógyszer-rezisztencia és az újabb gyógyszer-csoportok hiánya) alapján az újabb protokoll a 200/mm³ alatti CD4⁺ értéket tartja a kezelés megkezdésének határértékéknél. Mindenképpen ajánlott a gyógyszeres kezelés opportunista infekció vagy tumor kialakulása esetén (függetlenül a CD4⁺ számtól) és 200/mm³ CD4⁺ lymphocytaszám alatt. A 200/mm³ CD4⁺ lymphocytaszám feletti értékekkel bíró betegeknek a plazma vírusmennyiségét is figyelembe kell venni, és 50 000–100 000/mm³ feletti vírusmennyiség esetén meg kell kezdeni a kombinált kezelést.

Egyetlen indító antiretrovirális gyógyszer-kombináció sem tekinthető optimálisnak, ezért a terápiát minden esetben egyénileg kell megállapítani, melynek során figyelembe kell venni a gyógyszer-kombináció hatékonyságát és tartósságát, a gyógyszeres kezelés kényelmi szempontjait, a rövid és hosszú távú mellékhatásokat, a gyógyszer-in-

terakciókat és a hatástalanság esetében a későbbiekben alkalmazható más szereket. A legtöbb esetben három kombinációból választhatunk: 1. 1 proteázinhibitor (PI) 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral (NRTI) kombinálva (\pm alacsony dózisu ritonavir), 2. 1 nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) 2 NRTI-vel kombinálva, 3. 3 NRTI. A jelenleg alkalmazható NRTI-k a zidovudine, zalcitabine, didanosine, lamivudine, stavudine, abacavir és tenofovir, az NNRTI-k közül a delavirdine, nevirapine és efavirenz adható, míg a PI-k közül a saquinavir, a ritonavir, az indinavir, a nelfinavir, a lopinavir/ritonavir és az amprenavir adható. A hosszú ideig tartó proteázinhibitor-kezelés leggyakoribb mellékhatásai a zsírsanyagcsere-zavarok (a test zsíreloszlási zavarai, lipidszintek emelkedése a vérben), a diabetes mellitus, de gyakori a perifériás neuropathia, a hasmenés, a nephrolithiasis, az anaemia, a pancreatitis, a bőrkiütés és az alvászavar is. A gyógyszeres terápia mellékhatásai miatt előtérbe került a rendszeres, átmeneti és gondosan ellenőrzött gyógyszermentes periódus (STI) beiktatása. A gyógyszeres kezelés szüneteltetése általában addig tart, amíg a vérben újra kimutathatóvá válik a HIV. Többnyire az akut tünetegyüttes kialakulása idején, valamint a korábbi kombinált terápia hatástalansága után alkalmazható olyan gyógyszermentes periódus, amely elősegíti a későbbi kezelés hatékonyságát. Jelen ismereteink szerint az STI egyelőre nem válhat a rutin klinikai gyakorlat részévé.

Az antiretrovirális terápia hatástalanságának egyik oka, hogy a betegek nem tudják a gyógyszereket az utasításoknak megfelelően szedni. Egyes megfigyelések szerint a tuberculosis kezelésében már bevált „direkt obszervált terápia” (DOT), például a börtönökben, nagyban hozzájárul a kezelés sikeréhez. A gyógyszergyárak is segítenek a betegek compliance-ének javításában, amennyiben újabb, korszerűbb gyógyszerkészítményeket (didanosine kapszulában) és fix dózisu gyógyszer-kombinációkat (lamivudine/zidovudine, lamivudine/zidovudine/abacavir, lopinavir/ritonavir) fejlesztenek ki. Az antiretrovirális terápia hatékonyságának meghatározásához a legcélravezetőbb módszer a CD4⁺ lymphocyták számának és a keringő vírusrészecske mennyiség meghatározása. Amennyiben a CD4⁺ lymphocyták száma 200/mm³ fölé emelkedik, jelentősen csökken az opportunista infekciók előfordulásának valószínűsége, és abbahagyható a leggyakoribb patogének ellen alkalmazott kemoprofilaxis is. Virologiailag a terápia

akkor tekinthető hatékonynak, ha a viral load 8 hét elteltével legalább 90%-kal csökken, és ehhez a CD4⁺ sejtek számának fokozatos emelkedése is társul. Ma már elérhetőek vírusrezisztencia-tesztek, melyek a terápiára nem reagáló betegeknek, illetve azoknál hasznosak, akik már eredetileg gyógyszer-rezisztens vírussal fertőzöttek. Egyes szerek szérumbeli koncentrációja is meghatározható, ami segítséget nyújthat a hatékonyság fokozásában, a mellékhatások mérséklésében és nem utolsósorban a költségek csökkentésében.

A protokollok meghatározzák, hogy terápiás sikertelenség, az adherencia hiánya, vagy a hosszú távú mellékhatások kialakulása esetén mely kombinációt milyen más szerekre érdemes cserélni. Annyi azonban bizonyos, hogy az úgynevezett második kombináció az esetek nagy részében már nem olyan hatékony, mint az első. Többszörös sikertelen kezelés esetén adható az ún. megaHAART (6 vagy több antiretrovirális szer), de hatékonysága, az adherencia, a gyógyszer-interakciók és a költségek egyelőre nem igazolták hatékonyságát.

A közeljövőben várható, hogy egyes korszerűbb gyógyszerek (az NRTI-k között az amdoxovir és emtricitabine, az NNRTI-k közül a DPC-083 és a TMC-125, míg a PI-k közül az atazanavir és a tipranavir) bevezetésre kerülnek, és újabb gyógyszer-csoportok is reflektorfénybe kerülhetnek, mint az entry inhibitorok (pl. enfuvirtide) és az integrázinhibitorok. Ezen újabb szerek előnye a napi egyszeri adagolás, a kisebb pirulamennyiség, a kevesebb mellékhatás és a más szerekkel szemben már rezisztens vírusokkal szembeni hatékonyság.

Azonban bármennyire is optimizmusra ad okot a HIV/AIDS betegek antiretrovirális kezelésével kapcsolatos fejlődés, semmiképpen nem felejthető, hogy a Földön élő 40 millió HIV-fertőzött személy 90%-a számára semmiféle gyógyszeres kezelés nem érhető el, és az elkövetkező 5–10 évben ezen betegek nagy része meg fog halni a HIV/AIDS betegség következtében.

[Ref.: Magyarországon is az elmúlt 5 évben rendszeresen összeállításra kerül a „HIV/AIDS betegek antiretrovirális kezelése és opportunista infekcióellenes kemoprofilaxisa” című kiadvány, amely a nyugat-európai, amerikai ajánlásoknak megfelelően összefoglalja a hazai HIV-fertőzött betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatokat, és ajánlásokat ad a betegek kezeléséhez. A fent említett gyógyszerek kevés kivétellel hazánkban is rendelkezésünkre állnak a HIV/AIDS betegség kezelésére.]

Szlávik János dr.

A hepatitis C- és a HIV-betegség progressziója. Sulkowski, M. S. és mtsai (Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 1830 E Monument St, Room 448, Baltimore, USA MD 21287-0003); JAMA, 2002, 288, 199-206.

A HIV-fertőzöttek 15–30%-a hepatitis C-társfertőzésben szenved. Egyes kutatók szerint a HIV-fertőzés fokozza a hepatitis C-vírus perzisztenciáját, a HCV-RNS szintjét és a májbetegség progresszióját. Egyes szerzők szerint a nagy aktivitású antiretrovirális terápia (HAART) elősegíti a HIV-betegség progresszióját. Mások ezt nem erősítették meg.

A szerzők az ellentmondásos adatok tisztázása céljából HCV-társfertőzésben szenvedő HIV-betegeken HAART hatására bekövetkező klinikai és immunológiai változásokat vizsgálták. 1995–2001 között észlelt 2237 beteg prospektív vizsgálata során a klinikai állapotról, gyógyszeres kezelésről írásban-telefonon tájékoztották. Az antiretrovirális kezelés megkezdése előtt, majd 3 havonta klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek. A HCV-infekciót interferonnal és ribavirinnel, ill. utóbbi nélkül kezelték.

A 2237 HIV-fertőzött közül ellenőrző vizsgálaton, legalább egy alkalommal, 1955 vett részt. Közülük 873 (44,6%) egyidejűleg HCV-infekcióban is szenvedett. A társfertőzöttek idősebbek voltak, és több volt közöttük az afro-amerikai, mint a nem hepatitiszes csoportban. A hepatitis B felszíni antigén előfordulása, a HIV-RNS-szint a két csoportban hasonló volt, az abszolút CD4 sejt szám a HCV-vel is fertőzöttekben alacsonyabb. Retrovirus elleni kezelésben a HCV-társfertőzöttek 24%-át, a HCV-mentesek 28%-át részesítették.

A HCV-társfertőzöttek átlagos kezelési ideje 2,19 év, a csak HIV-ben szenvedőké 2 év, de 29 beteget elhalálozás miatt csak 3 hónapnál rövidebb ideig észleltek, s a végső értékelésből kizártak.

A HCV pozitív és negatív HIV-fertőzöttek között nem mutatkozott különbség az AIDS kialakulásának progressziójának és halálzásának gyakoriságában. E megállapítás érvényes a HAART-ban részesült esetekre is.

A hepatitiszrel társfertőzött betegek halálzása nem szignifikáns mértékben haladta meg (17,5%) a HCV-infekciótól mentes esetekét (15,5%). Az 1199 intenzív retrovirusellenes kezelésben részesült HCV pozitív, ill. negatív betegek halálzása gyakorisága hasonló volt. Nagyobb halálzása

kockázatok azokban a HCV-társfertőzésben szenvedő betegekben észleltek, akiknek CD4 sejtszáma alacsony: 50–200 µl között volt. Csökkent CD4 sejtszám mellett a HCV-fertőzött betegekben az AIDS progressziója nem szignifikáns mértékben fokozódott.

HAART-ban a HCV pozitív betegek 54%-a, a HCV negatívak 67%-a részesült. A két csoport között nem találtak különbséget a vírusreplikáció csökkenésének mértékében. A HIV-RNS azonos mennyiségben, 75%-ban tűnt el, nőtt a CD4 sejtek száma és %-os aránya.

A HCV pozitív és negatív betegek halálzási gyakorisága, más vizsgálatokhoz viszonyítva, viszonylag magas volt (a halálkokat nem részletezik). Intenzív antiretrovirális kezelésben a HCV-társfertőzöttek viszonylag rövidebb ideig részesültek, s annak ellenére, hogy náluk gyakrabban észleltek hepatotoxicitást, a kórlefolys nem tért el a HCV negatív betegektől. Utóbbit magyarázhatja, hogy a HCV-társfertőzött, injekciós kábítószerhasználóknál csak alapos mérlegelés után alkalmazták HAART-t. A HCV-társfertőzés nem rontotta a HAART hatására bekövetkező virológiai és immunológiai javulást.

Holländer Erzsébet dr.

Szervátültetés

41 éves beteg májtranszplantáció után akut hasi fájdalmakkal. Nickeing, C. és mtsai (Hidemann W. = Med. Klin. und Poliklin. III der Ludwig-Maximilians-Univ. München, Grosshadern, Marchioninstr. 15, 81377, München, Németország): Internist, 2002, 43, 995-998.

Egy 41 éves férfi jelentkezett a szerzők klinikájának sürgősségi részlegén 8 órája fennálló egyre erősödő hasi fájdalmakkal. Elmondta, hogy 1994-ben hepatitis B okozta májcirrhosis miatt orthotop májtranszplantációban részesült, 2 évvel ez után herpes simplex-encephalitis volt, 1 év múlva kompenzált veseelégtelenséget észlelt nála, újabb 1 év múlva pancytopeniát találtak rosszindulatú rendszerbetegség háttere nélkül. A májtranszplantáció óta immunosuppresszívumként tacrolimust, hepatitis B elleni immunoglobulint és erythropoetint kap.

Fizikális vizsgálattal mérsékelt periumbilicális hasi érzékenységen kívül különösebb eltérést nem találtak, a laboratóriumi értékei alapján kompenzált veseelégtelenséget találtak, vérképében pancytopenia és igen ala-

csony Hb- és thrombocytáérték volt kimutatható. EKG-vizsgálata, mellkasi és hasi ultrahangképe nem mutatott eltérést.

A klinikai lefolyás ettől kezdve felgyorsult, mindkét lábán gyorsan neurológiai eltérések alakultak ki, és rövid időn belül harántlaesio képe bontakozott ki. Az ekkor elvégzett hasi és medencei CT-vizsgálat a m. gluteus maximus, valamint a jobb vena femoralis területén levegőgyülemet mutatott ki, s ekkor merült fel a heveny Clostridium-fertőzés lehetősége, amit a sebészi konzílium is alátámasztott, aki a gágyülem eltávolítására sürgős műtétet végzett. Eredmény azonban nem mutatkozott, sőt a beteg vesefunkciós értékei gyorsan romlottak, felhasználásos coagulopathia alakult ki, és a beteg kolloid- és krisztalloidoldatok adása ellenére átmeneti javulás után meghalt. A boncolás a máj részéről eltérést nem talált, de a Bauchin-billentű környékén diffúz nagysejtes B-lymphomát (szövettanilag igazolva) fedett fel számos nyirokcsomóval és nyálkahártya-kifekélyesedéssel. A hemokultúrákból és a műteti sebből egyaránt Clostridium septicum nőtt ki.

Mindezek alapján a vélemény az volt, hogy az immunosuppresszív terápia során B-sejtes lymphoma alakult ki, amelyhez Clostridium septicum okozta, gágyülemképződéssel járó fertőzés társult.

A szerzők az esetismertetés után részletesen foglalkoznak a májtranszplantáció után kötelező immunosuppressziós terápia lehetséges szövődésével, amely betegükben malignus folyamat kialakulásához és halálos Clostridium septicum-infekcióhoz vezetett. Betegük kórlefolysa az immunosuppressziós kezelés során észlelhető szövődések időbeni sorrendiségétől eltért, mert az infekció leginkább a transzplantáció utáni első hónapokban lépnek fel (köztük a gombás fertőzések is, valamint a Cytomegalovírus-infekciók). A malignus folyamatok kialakulása transzplantáció utáni immunosuppresszív kezelés során exponenciálisan növekszik (1 év múlva még csak 3%, 5 év múlva már 25%). A poszttranszplantációs lymphomák a malignus tumorok között 5%-ban fordulnak elő, zömmel B-sejt-típusúak. A szerzők betegénél az ellenőrzések során még malignus folyamat kialakulására utaló jeleket nem találtak, viszont a kórlefolys egyértelművé tette, hogy az időközben kialakult lymphoma okozta bélnyálkahártya-kifekélyesedés teremthette meg az alapot a Clostridium septicum okozta halálos gágyülem és izomnecrosis kialakulására.

Iványi János dr.

Terápiás kérdések

Teljes molekuláris remisszió idült myelocytás leukaemiában imatinib terápia után. Barbany, G., Hoglund, M., Simonsson, B. (Univ. Hosp., 751 85 Uppsala, Svédország): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 539-540.

Az imatinib mesylate (Glivec, Novartis cég terméke) 2-phenylaminopyrimidine vegyület, amelyik gátolja az ABL tirozin-kináz aktivitását, és ezzel molekuláris szinten tartós terápiás hatást tud kifejteni nemcsak bizonyos gyomortumorok, hanem idült myelocytás leukaemia esetében is. [Ref.: A részletes hatásmechanizmust Bán András referátumában lehet olvasni: Orv. Hetil. 2002, 143, 1962.J.]

Az uppsalai szerzők rövid esetismertetésükben 5 olyan irodalmi adatot is felsorolnak, amelyekben ennek az új, molekuláris szinten ható szernek a terápiás hatásaival is foglalkoznak (közülük csak szintén a N. Eng. J. Med. 1 évvel korábbi számában megjelent közleményt emelném ki: Druker B. J. és mtsai: N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1031-1037).

Az 58 éves férfi beteg pozitív Philadelphia-kromoszómás (Ph) idült myelocytás leukaemiáját kezdetben interferonnal kezelték, majd ehhez granulocytá-stimuláló faktort is adtak, és így Ph negatív összejt eredményes gyűjtésére is lehetőség nyílt. Elvégezték az autológ összejt-transzplantációt, s ezzel 34 hónapos remisszió sikerült elérni. Ekkor azonban citogenetikai relapsus következett be (a metafázisban 35% Ph pozitív sejttel) morfológiailag normális csontvelő mellett. Megemelt dózisu interferonkezelést adtak, ezt azonban 5 hónap múlva el kellett hagyni egyrészt súlyos depresszió, másrészt a citogenetikai várt hatás elmaradása miatt. Napi 400 mg imatinib terápia kezdtek, 3 hónappal később a beteg teljes citogenetikai remissziója is bekövetkezett, és további 14 hónapon keresztül nem volt relapsusra utaló jel, a beteg jól tűrte az imatinib kezelést.

Rövid táblázatban a szerzők a citogenetikai és a molekuláris változásokat (utóbbit PCR-metodikával) mutatják be a 14 hónapos észlelés során, ezek egyértelműen alátámasztják az imatinib terápia hatásosságát (A szerzők azonban azt is megjegyzik, hogy bár a beteg jól tűrte a kezelést, a szerrendkívül drága, és még nincsenek arra sem adatok, rezisztencia mikor alakulhat ki. Ezért további megfigyelések szükségessége a szerrel kapcsolatban).

Iványi János dr.

Toxikológia

Fejtörést okozó hypokalaemia.

Shih-Hua Lin, Tom Chau (Div. of Nephrol., Dept. of Med., Tri-Service General Hosp., National Defense Med. Center, Neihu 114, Taipei, Taiwan): *Lancet*, 2002, 360, 224.

A tajvani szerzők 67 éves kínai betege progresszív izomgyengeséggel jelentkezett a szerzők intézetében. 1 hónappal korábban észlelték hypertóniáját, emiatt azonban kezelést nem kapott. Rákérdezésre sem említett hányingert, hányást, hasmenést, vagy diureticumok használatát. Egyidejű benignus prostatohypertrophiája ismert volt, egyéb saját, vagy családi megbetegedésről nem tett említést. Vérnyomása az első vizsgálatkor 165/95 Hgmm volt, test-súlya 65 kg, magassága 164 cm. A felső és alsó végtagok szimmetrikus gyengeségén kívül más jelentősebb eltérést nem találtak, azonban feltűnő volt a 2,2 mmol/l-es hypokalaemiás érték,

továbbá a vizeletben a rendkívüli magas káliumürítés (18 mmol/l), valamint a metabolikus alkalosis. Hasi ultrahangvizsgálattal sem renalis, sem mellékvese-eltérésre utaló kóros jeleket nem találtak. Kálium-klorid adását kezdték, de 1 hét múlva még a bejövételéhez hasonló alacsony értéket mértek. Az ekkor végzett reggeli cortisonmeghatározás normális tartományú volt, viszont *rendkívül alacsony plazmareninértéket* (0,03 ng/l; normális érték 0,11–0,69), valamint *aldoszteronszintet* (36 pmol/l; normális érték 111–860) találtak.

Rákérdezve a beteg elmondotta, hogy a prostatohypertrophia miatt 4 hónapja egy porított kínai teakeverékből használ 600 ml vízben feloldva 50 mg-ot naponta. Analizálva ezt a teafűkeveréket kiderült, hogy igen nagy adagban tartalmaz *glycyrrhizint*, melyből így a beteg naponta 336 mg-ot fogyasztott el.

A tea fogyasztását elhagyták, naponta 100 mg spironolacton szedését javasolták és 2 héttel később a plazmakáliumszint, valamint a vérnyo-

más is teljesen normálissá vált, a testsúly 2 kg-mal csökkent. 4 hónappal később a beteg minden tekintetben panaszmentessé vált.

Elemezzve a beteg kórtörténetét a szerzők felsorolják azokat az állapotokat, amelyek alacsony plazmarenin- és aldoszteronszinttel, és nagyfokú mineralocorticoid-ürítéssel járnak. Ebben a csoportosításban szerepel annak az édesgyökér (licorice) tartalmú szernek a használata is, amelynek magas glycyrrhizin tartalmú összetevőjét a szerzők is megtalálták a beteg által fogyasztott kínai teában. Egyébként a licorice-t édesítésre általánosan használják (köhögéscsillapítók, alkoholos italok, teakeverékek, gyógyszerek stb.)

[Ref.: Gyermekkoromban tanyai társaimmal együtt szívesen fogyasztottuk édes íze miatt a nagyapám kertjében található és kiásható édesgyökeret. Természetesen akkor még nem tudtuk, hogy a tartós fogyasztás olyan következményekkel járhat, mint amit az idézett kínai beteg esetében tapasztaltak.]

Iványi János dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

A kiváló minőség kérdésköréhez

T. Szerkesztőség! Gulácsi László dr.: „Tudományos tények a gyakorlatban...” című dolgozata (Orv. Hetil. 2002. 32. szám) számos gondolatot ébreszt a minőségbiztosítás iránt érdeklődő olvasóban. Néhány ezek közül, a „végekről” megfogalmazva.

1. Értjük, és egyetértünk a szaktekintélyként elismert szerző azon megállapításával, hogy a jó minőséget nem lehet kötelezővé tenni, az „belülről” jön. Óva intenénk azonban mindenkét egy olyan értelmezéstől, miszerint a minőségbiztosítással nem is kell feltétlenül foglalkozni. A kibontakozó fogyasztói társadalomban egyre erősödő igény az egészségügy működésének ellenőrzése, ezen belül a minőség kontrollja. a) Az 1997. évi CLIV. törvény külön fejezete foglalkozik a minőségbiztosítással. Végrehajtási utasítás ugyan nincs, de ágazati program (6), és szakmai irányelv (1) már van. b) „Nyakunkon” a klinikai és orvosi auditok bevezetése. Igaz, hogy ezekhez nem kell feltétlenül minőségbiztosítási rendszer, de egy jól működött struktúra és a rendszera-

uditok által biztosított edzettség csak előny lehet. c) Az ÁNTSZ egyre nagyobb szerepet kíván vállalni, nemcsak saját minőségbiztosítási rendszerének létrehozásában, de a gyógyító ellátás felügyelete és az ápolási tevékenység irányítása terén is (3). d) Küszöbön az Európai Unióba való belépés, a felzárkózás az előttünk álló országok gyakorlatához nyilván napirenden lesz. A jó minőség tehát valóban belülről jön, de a minőségbiztosítást és a folyamatos minőségfejlesztést külső kényszerítő körülmények is jelentősen determinálják. Mindezeket azért kell leszögezni, mert ma is sokszor hallható olyan vélemény, hogy az ISO-ra (értsd: minőségbiztosításra) nincs szükség, túlszabályozza tevékenységünket, csorbul a kreativitás, a gyógyítás művészete stb.

2. Az elkötelezettség fontosságát a minőségfejlesztésben nem lehet megkérdőjelezni. Legalább ilyen fontos azonban a képzettség szerepe is (4). A minőségügy ma már önálló tudomány. Az alapvető ismeretek valamilyen szintjét a tradicionális orvosláshoz szokott autodidakta is megszerezheti, de a valid indikátorképzéshez, a

bechmarking alkalmazásához, az evidence based medicine (EBM) alapú klinikai auditok bevezetéséhez, protokollok készítéséhez, pláne az economic based medicine alkalmazásához stb. komoly minőségügyi és egészségügyi közgazdaságtani ismeretek szükségesek. Igazi áttörés a minőségbiztosítás terén valószínűleg akkor lesz, ha jól képzett, főfoglalkozású minőségbiztosítási menedzserek irányítják majd az intézetek ez irányú ténykedését (4). Itt jegyezzük meg, hogy az egyetemek regionális irányító szerepe kibővíülhetnek a TUDOR (Tudományos Orvoslás) project keretében szerzett ismeretek és gyakorlat folyamatos átadásával is (2). A projectet a Brit Department for International Development támogatja, kis kórházak csak indirekt úton férnek hozzá.

3. Az ISO 9000:2000 nyilván egyik lehetőség a minőségbiztosítási rendszerek megújításában. Úgy tűnik azonban, hogy az intézetek nagyobb része egy integrált rendszerben (ISO+KES) kíván fejleszteni. A Kórházi Ellátási Standardok (KES) ugyanis egy újabb, jó értelemben vett külső „kényszerítő” elem lehet, hiszen

ágazati elképzelést és javaslatot mutat be (5). A szélesebb választék (ISO, EFQM, KES stb.) kétségtelen előny, főleg, hogy ezen rendszerek között jelentős fokú konvergencia van, az sem hátrány azonban, ha országos szinten és nagyrészt egységes rendszerben, egységes célok, elvárások mentén gondolkodunk, és ezáltal az intézetek is jobban összehasonlíthatóak.

4. A modellekben, rendszerekben való gondolkodás kétségtelenül veszélyeket is rejt. Gyanítani lehet, hogy a magyarországi intézetek nagy része a rendszerépítést, mint fő célt kezelte, annál is inkább, mert az ISO 9002 nem tartalmaz direkt, a minőségfejlesztéssel foglalkozó szabványelemet. A KES-ben külön standard foglalkozik a minőségfejlesztéssel, így a fő cél nem téveszthető el.

Mindazonáltal nem tartjuk eretnekségnek, ha első lépésben a cél vagy a célok egyike a rendszerépítés, hiszen

ahhoz, hogy kreatívak lehessünk, meg kell tanulni az alapokat, az 1 × 1-et (amihez jó feltételeket teremt a szerző által szerkesztett és már hivatkozott kitűnő monográfia is). Mások véleménye (7) és saját tapasztalataink alapján az ISO 9002 jó volt arra, hogy a folyamatokban, dokumentációban rendet teremtsünk, javítsuk a beteggel való foglalkozás minőségét. Ha pedig integrált rendszerben gondolkodunk, arra is jó, hogy a KES-ben megfogalmazott elvárások teljesítéséhez néhány kiegészítés – elsősorban a folyamatszabályozáshoz (9. szabványelem) kapcsolódó eljárások és utasítások – segítségével felépíthessük az integrált rendszert. Intézetünkben a részletekig „összefésültük” a KES és ISO elvárásokat, illetve szabványelemeket és azok mellékleteit. Jó esélyt látunk arra, hogy rendszerünket ilyen módon építhessük tovább, és egyre nagyobb teret kapjon a fő cél, a folyamatos minőségfejlesztés.

IRODALOM: 1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészségügyi szolgáltatók belső minőségügyi rendszeréről. Eü. Közl., 2002. 11. – 2. Balogh Z.: Szakmai irányelvfejlesztés a stroke betegek ápolásában. Debreceni Egészségügyi Minőségügyi Napok, 2002. – 3. Csuri M.: Ápolási szakmai felügyeleti osztály tevékenysége a minőségfejlesztés tekintetében. Debreceni Egészségügyi Minőségügyi Napok, 2002. 4. Gulácsi L. (szerk.): Minőségfejlesztés az egészségügyben. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000. 5. Kórházi Ellátási Standardok kézikönyv. Eü. Közl., 2001. 24. – 6. Szy I.: Az Egészségügyi Minisztérium minőségügyi programjai a 2002. évben. Debreceni Egészségügyi Minőségügyi Napok, 2002. – 7. Tar J., Tarr J.: Érvek-ellenérvek az ISO 9000 szabvány alkalmazásával kapcsolatban: az ISO 9000 Fórum 2002. február 27-i vitafórumának rezüméje. Debreceni Egészségügyi Minőségügyi Napok, 2002.

Adorján Tibor dr.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXIX/1. D. A legtöbb újszülött meconiumos székletet ürít az élet első 24 órájában. A meconium-ileus a cystás fibrosis klasszikus jele. Hirschprung-betegség is okozhatja a meconiumos széklet későbbi megjelenését. Spastic colitis *nem* szokott újszülöttekben előfordulni.

CXXIX/2. D. A kötőszövet genetikai betegsége érinti az aorta ascendenst, és ez aortainsufficienciához vezethet. Szemlencse-subluxatio és scoliosis is előfordulhat. A tricuspidalis billentyű *nem* érintett.

CXXIX/3. E. A felsorolt abnormalitások *mindegyike* előfordulhat alacsony születési súlyú koraszülöttekben.

CXXIX/4. D. Hypochrom, microcytás anaemia esetén az anaemia *perniciosa* *nem* jön szóba a differenciáldiagnosztikában, mert ez *macrocytosissal* jár.

CXXIX/5. D. *Wilms-tumor* ritkán fordul elő újszülöttnél.

CXXIX/6. D. A ductus arteriosus Botalli normális körülmények között a születés után 1–3 napon *beül* záródik. Koraszülöttekben hónapokig nyitva maradhat, különösen azokban, akiket hialinmembrán-betegség miatt asszisztált lélegeztetésben részesítettek. A prosz-

taglandin E szerepet játszik a ductus nyitva maradásában, főleg hypoxia esetén. Ilyenkor respiratorikus distressz-szindróma lehet a következmény. A ductus záródását elősegítheti az indomethacinkezelés, vagy a megoldás a sebészi ligatio.

CXXIX/7. B. A téli időszakban előforduló hasmenés leggyakoribb oka a *Rotavirus*-fertőzés. A *Clostridium difficile* általában előzetes orális antibiotikus kezelést követően okoz enteritist. A *Staphylococcus aureus* enteralis infekciója legtöbbször hányással is jár. A *Salmonella* által indukált hasmenés esetén a széklet zöld és romlott tojáshoz emlékeztető szaga van.

CXXIX/8. E. A felsorolt patogének *mindegyike* okozhat otitis mediát 3–4 hónapos csecsemőben.

CXXIX/9. E. A rheumatoid faktor a juvenilis rheumatoid arthritis és a Bechterew-kór elkülönítésében *nem* játszik döntő szerepet, mert mindkét betegségben egyformán gyakran hiányozhat.

CXXIX/10. D. Nemcsak felnőttekben, de gyermekekben is számolni lehet súlyos hypertonia esetén a komoly komplikációkkal.

CXXX. sorozat

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

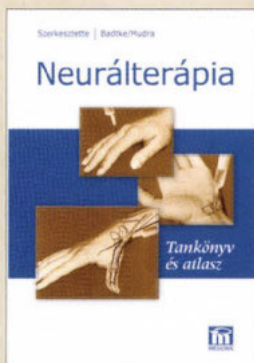
- CXXX/1. Mucopolysaccharidosisokban alapvető defektus:
A. inzulinhiány
B. kóros elasztikus rostok
C. vas felhalmozódása a szövetekben
D. kóros lysosomal enzimek
- CXXX/2. A szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnosztikájában hasznosítható szemészeti lelet:
A. cystoid testek
B. microaneurysmák
C. Argill–Robinson-pupilla
D. maculadegeneratio
E. nystagmus
- CXXX/3. A gastrointestinalis traktus leggyakrabban érintett szakasza sclerodermában:
A. colon
B. ileum
C. duodenum
D. gyomor
E. nyelőcső
- CXXX/4. A Raynaud-jelenségre jellemző:
A. az ujjak gangraenájához vezethet
B. csak sclerodermához társultan jelentkezik
C. hideg víz hatására az ujjak kivörösödnek
D. mindkét nemet egyformán érinti
E. SLE-ben nem jellemző az előfordulása
- CXXX/5. Egy 10 éves fiú gyakran visszatérő tapintható purpurákkal, arthralgiával, görcsös hasi fájdalmakkal, microhaematuriával kerül orvoshoz. Mi lehet a diagnózis?
A. recidiváló influenza
B. hypersensitiv vasculitis
C. juvenilis rheumatoid arthritis
D. SLE
E. Wegener-granulomatosis
- CXXX/6. SLE diagnosztikájában leginkább hasznos szerológiai teszt:
A. LE-sejt kimutatása
B. immunfluoreszcens antinuclearis antitest (ANA)
C. vörösvértest-süllyedés
D. natív DNS elleni antitest
E. simaizom-ellenes antitest
- CXXX/7. A polyarteritis nodosa cardiovascularis manifestációi:
A. magas vérnyomás
B. coronariainsufficiencia
C. pericarditis
D. granulomás myocarditis
E. mind lehet
- CXXX/8. Juvenilis rheumatoid arthritisre jellemző, *KIVÉVE:*
A. naponta jelentkező magas lázzal járhat
B. lymphadenopathia kísérheti
C. pleuritis előfordulhat
D. cervicalis spondylitis jelentkezhet
E. gyakran pozitív a rheumatoid faktor
- CXXX/9. Az osteoarthritis radiológiai jele, *KIVÉVE:*
A. az ízületi rés szűkült
B. jelentős osteoporosis
C. sclerosis kíséri
D. irregularis az ízületi felszín
- CXXX/10. Sjögren-szindróma társulása, *KIVÉVE:*
A. xerostomia
B. nyálmirigygyulladás
C. Aschoff-csomók
D. arthritis
E. könnymirigyek gyulladása

A megfejtések beküldési határideje 2003. január 15.

A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).

A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát sorsoljuk ki. A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Neurálterápia Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

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

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

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

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

Lencz László **A hagyományos kínai orvoslás**

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

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

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



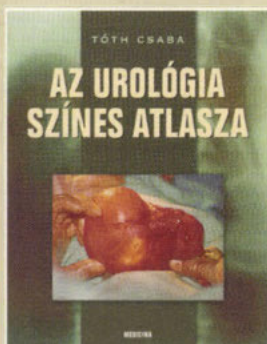
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

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

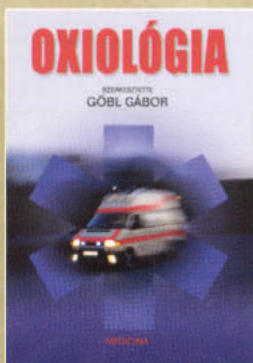
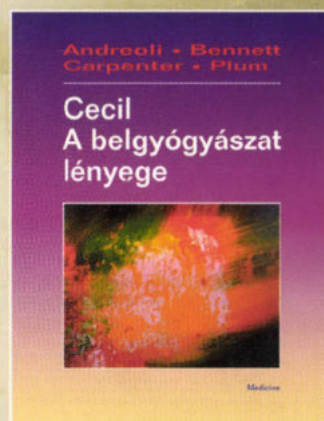
Formátum: 202 x 226 mm Terjedelem: 104 oldal Bolti ár: 2700 Ft

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

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

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg. Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrísteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm Terjedelem: 1000 oldal Bolti ár: 7200 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 2. szám

2003. január 12.

560 Ft

Az üvegtest szerepe a vitreoretinalis betegségekben 51

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Invazív gennykeltők okozta toxikus shock tünetegyüttes 59

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A hyperinsulinaemia, az inzulinszerű növekedési faktor-1, inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-1, a nemi hormont kötő globulin vizsgálata a prepubertás és pubertás korú leányoknál, akiknél praematurus adrenarche lépett fel 67

KUTATÁSETIKA

A biomedicinális kutatások etikai szabályozása Magyarországon73

HORUS

Orvosi tapasztalatok a Gulagban (1945–1955) 77

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A mellékpajzsmirigy megbetegedéseinek klinikuma 81

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

87

BESZÁMOLÓK

101

HÍREK

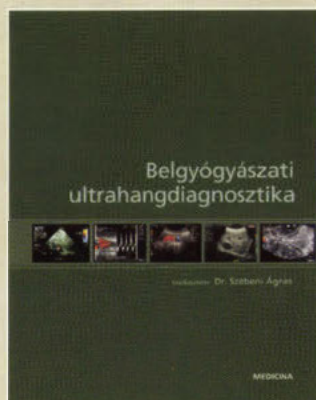
103



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szabó 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 hatásokkal 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 kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 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 neuromuszkuláris 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 specialista vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6300 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 2. szám – 2003. január 12.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
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 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 2. szám – 2003. január 12.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

January 12., 2003. Volume 144. No. 2.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az üvegtest szerepe a vitreoretinalis betegségekben Milibák Tibor dr.	51	Role of the vitreous in the vitreoretinal diseases Milibák, T.	51
ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK		REVIEW ARTICLES	
Invazív gennykeltők okozta toxikus shock tünetegyüttes Gábor Zsuzsa dr., Szekeres Sándor dr., Gacs Mária dr.	59	Toxic shock syndrome caused by pyogenic bacteria Gábor, Zs., Szekeres, S., Gacs, M.	59
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
A hyperinsulinaemia, az inzulinszerű növekedési faktor-I, inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-1, a nemi hormont kötő globulin vizsgálata a prepubertáskorú és pubertáskorú leányoknál, akiknél praematurus adrenarche lépett fel Ságodi László dr., Barkai László dr., Tombácz Adrienn dr., Vámosi Ildikó dr.	67	Investigation of hyperinsulinaemia, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-1, sex hormone binding-globulin in prepubertal girls and in pubertal girls with a history of premature adrenarche Ságodi, L., Barkai, L., Tombácz, A., Vámosi, I.	67
KUTATÁSETIKA		RESEARCH ETHICS	
A biomedicinális kutatások etikai szabályozása Magyarországon Mandl József dr., Medve László dr., Temesi Alfreda dr., Vizi E. Szilveszter dr.	73	Ethical regulation of biomedical research in Hungary Mandl, J., Medve, L., Temesi, A., Vizi E. Sz.	73
HORUS		HORUS	
Orvosi tapasztalatok a Gulagban (1945–1955) Irányi Béla dr.	77	Medical observations in Gulag (1945–1955) Irányi, B.	77
AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA		HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY	
A mellékpajzsmirigy megbetegedéseinek klinikuma Kommentár: Tóth Miklós dr.	81	Clinical features of parathyroid disorders Commentary: Tóth, M.	81
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK		FROM THE LITERATURE	
	87		87
BESZÁMOLÓK		CONGRESS REPORTS	
	101		101
HÍREK		NEWS	
	103		103
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK			
	104		

Az üvegtest szerepe a vitreoretinalis betegségekben

Milibák Tibor dr.

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Szemészeti Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Milibák Tibor dr.)

Az elmúlt egy-két évtized kutatásai számos retinalis betegség esetén mutatták ki az üvegtest patológiai szerepét. A szerző az üvegtest anatómiájának és biokémiájának áttekintését követően összefoglalja a legfontosabb vitreoretinalis betegségről jelenleg rendelkezésre álló ismereteket. Az elváltozásokat a következő felosztásban tárgyalja: veleszületett rendellenességek, kóros vitreoretinalis adhaesiók, üvegtesti homályok, gyulladással megbetegedések, üvegtesti vérzések és az üvegtest sejtes infiltrációját. Különös hangsúlyt kapnak azon elváltozások, amelyekkel a nem szemész orvos is találkozhat: így a diabéteses retinopathia, endogén (gombás) endophthalmitisek, Whipple-kór, Crohn-betegség, sarcoidosis, shaken-baby-szindróma, Terson-szindróma, a chorioidea metastatikus daganatai, üvegtesti infiltrátumok, leukaemia vagy non-Hodgkin-lymphoma következtében kialakult elváltozások és az amyloidosis. Az elmúlt néhány év során a vitreoretinalis betegségek patomechanizmusának pontosabb megismerése, az üvegtesti diagnosztika és a sebészeti technika fejlődése a vitreoretinalis sebészet új korszakát nyitotta meg.

Kulcsszavak: üvegtest, az üvegtest biokémiája, vitreoretinalis megbetegedések, vitrectomia

Role of the vitreous in the vitreoretinal diseases. Recent research during the last decades revealed evidence for the pathogenic role of the vitreous in many diseases of the retina. After a survey of the surgical anatomy and biochemistry of the vitreous, the author summarises present knowledge of various vitreoretinal disorders. Vitreoretinal disorders are discussed as follows: congenital anomalies, pathologic vitreoretinal adhesions, vitreous opacities, inflammatory diseases, vitreous hemorrhages and cellular infiltration of the vitreous. Special emphasis is placed on vitreoretinal disorders of general importance, such as diabetic retinopathy, endogenous (fungal) endophthalmitis, Whipple disease, Crohn disease, sarcoidosis, shaken-baby syndrome, Terson syndrome, metastatic tumours of the choroid, cellular infiltration of the vitreous due to leukaemia or non-Hodgkin lymphoma, and amyloidosis. During the last few years better understanding of vitreoretinal disorders and improved diagnostic and therapeutic methods opened a new era of vitreoretinal surgery.

Key words: vitreous, vitreous biochemistry, vitreoretinal diseases, vitrectomy

Az üvegtest a szem térfogatának legnagyobb részét kitevő amorf, átlátszó szövet. Funkciójának, szerkezetének és patológiájának kutatása mind az elméleti szakemberek, mind a klinikusok számára fontos feladat. Az üvegtest, különösen a vitreoretinalis kapcsolat funkcionális anatómiájának, patofiziológiájának pontos ismerete nem csupán számos szemészeti betegség jobb megértését tette lehetővé, hanem a vitreoretinalis sebészet robbanásszerű fejlődését is eredményezte: az elmúlt évtized folyamán kialakult a maculasebészet, a hagyományosnak tekinthető vitrectomiák műtéti módszerei, és a beavatkozás prognózisa is jelentősen megváltozott.

Anatómia alapok

Az üvegtest normálisan ér- és idegmentes szövet, fejlődése és szerkezete alapján kötőszövetnek tartható. Térfogata mintegy 4–5 ml, a szemgolyó volumenének negyötödét teszi ki. Kötőszövetként elsődlegesen támasztó funkciót lát el, fontos szerepet ját-

szik a normális intraocularis nyomás fenntartásában, de az intraocularis szövetek anyagcseréjében betöltött szerepe sem hanyagolható el (10). Elölről a lencse, a hátsó csarnok és a zonulárostok, oldalról a sugártest, egyebütt a retina határolja. A szemlencse az üvegtest gömbszeletszerű bemélyedésében, a fossa patellarisban foglal helyet. A formált üvegtest elülső felszínén csarnokvízzel telt folyadékterekkel érintkezik. Folyadék tölti ki a formált üvegtest belsejében levő Cloquet-csatornát, és a macula előtt elhelyezkedő bursa praemacularist (40).

Az üvegtest mindenhol szorosan kapcsolódik a környező szövetekhez, a kapcsolat erőssége azonban anatómiai tájanként változó: legerősebb az üvegtesti bázis területén, a látóidegfőn, a maculánál és a retinalis nagyerek mentén. A hátsó lencsefüggesztő rostok sokszor beágyazódnak a környező üvegtestbe (3, 7).

Az üvegtesti bázis gyűrűszerű, háromdimenziós üvegtesti struktúra, amely az ora serrata vonalát követi. Átmérője minden irányban 2–3 mm. Az ora serrata választja el a sugártest pars planának nevezett részét fedő kétrétegű ciliaris epitheliumot a retina tíz rétegre differenciálódott többi részétől (6). A pars plana sebészeti szempontból különösen fontos terület: vitrectomia során ezen át retinaleválás veszélye nélkül hatolhatunk be a szemgolyó belsejébe.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Az üvegtest részei

Az üvegtest nem egységes szerkezetű gél: centrális üvegtestre, üvegtesti kéregre, valamint üvegtesti sejtekre tagolható. Az üvegtesti kéreg két további részét különböztethetjük meg: elülső és hátsó üvegtesti cortexet, amelyeket az üvegtesti bázis választ el egymástól (13).

Finomszerkezet

Az elülső üvegtesti kéreg az elülső üvegtesti határhártyának vagy elülső üvegtesti felszínnek felel meg, a hátsó üvegtesti kéreg az üvegtest retinához kötődő, 100–110 µm vastag rétege, amelyben a kollagénfibrillumok szorosan összetömörödnek. A kollagénfibrillumok az üvegtesti kéreg legkülső rétegéhez horgonyozódnak le. Az üvegtesti sejtek a kéreg legkülső rétegében helyezkednek el, számottevő mennyiségben az üvegtesti bázis, a látóidegfő és az erek mentén találhatóak.

Az elülső üvegtesti kéreg nem tartalmaz sejteket. Az üvegtesti sejtek egy része a környező erekből származhat. Macrophagokra, fibroblastokra emlékeztetnek, a sejtek egy másik része gliasejt.

Az üvegtesti sejtek 90%-át kitevő hyalocyták phagocytá tulajdonsággal és hialuronsav-termelő képességgel rendelkeznek. Ennek alapján nekik tulajdonítják a hialuronsav képzését (1). Feltételezik, hogy a hyalocyták a vér monocytáiból származnak. Autoradiográfiás vizsgálatok tanúsága szerint 1 hét után eltűnnek az üvegtesti kéregből, és helyüket új sejtek veszik át (11).

Az üvegtest, mint kötőszövet a környező ectodermális eredetű szövetekhez basalis membrán közvetítésével kapcsolódik. Az üvegtest esetében a basalis membránt a lencseepithelium, a ciliaris epithelium és a retinalis Müller-sejtek képezik.

Az üvegtest kollagénfibrillumai a membrana basalis területén horgonyozódnak le. A kollagénfibrillumok erősebben kötődnek a membrana basalishez, mint egymáshoz (2).

A vitreoretinalis adhaesiók mibenléte máig sem ismert pontosan, pedig szerepük a perifériás retina-szakadásoktól kezdve a diabéteses retinopathián át a vitreomacularis tractiós szindrómáig számos betegség kialakulásában meghatározó jelentőségű.

A jelenlegi felfogás a vitreoretinalis tractiót inkább molekuláris szinten tartja elképzelhetőnek. Ennek mediátorai glikoproteinek, fibronectin, laminin vagy hasonló molekulák lehetnek (30).

Az üvegtest biokémiájának vázlatos áttekintése

Az üvegtest nagy víztartalmú (98,5%–99,7%) gél. A szárazanyag tartalom fő komponensei a kollagén és a hialuronsav.

Kollagén

Az üvegtesti kollagén koncentrációja 15–20 éves korban 0,05 mg/ml, 70–90 éves korban 0,10 mg/ml. Az üvegtestben levő kollagén össz mennyisége azonban nem változik.

A folyékony üvegtest nem tartalmaz kollagént, ugyanaz a mennyiségű kollagén így az életkor folyamán csökkenő mennyiségű üvegtesti gélben természetesen magasabb koncentrációban lehet jelen (35).

Az üvegtesti kollagén el nem ágazódó fibrillumokat képez, a molekulák kovalens kötésekkel kapcsolódnak egymáshoz. Fő összetevőjük a II. típusú kollagén, de kisebb mennyiségben V. és IX. típust is találtak. Az V. típusnak szerepe lehet a kollagénfibrillumok alakjának kialakításában, míg a IX. típus a kollagén-hialuronsav kötődését segíti elő (38).

A II. típusú kollagén kémiai szempontból hasonló az ízületi porc felületes rétegeiben levő kollagénhez. Legnagyobb részüket a retina Müller-sejtjei és a ciliaris epithelium termelik (3). Ellentétben az ízületi kollagénnel, a fibrillumok nem elágazóak és egyformán vékonyak, 8–16 µm átmérőjűek. Az ízületi porc és az üvegtest eltérő fizikai tulajdonságait a rostszerkezet felépítése magyarázza: a fibrillumok vékonyak, rendezetlen hálózatot alkotnak és egymástól távol (1–2 µm) helyezkednek el (3).

A kollagénfibrillumok hálózata homogén, a homogenitást csupán a fibrillumok összecsapzódási hajlama és finom topográfiai eltérések zavarják meg. A fibrillumok összecsapzódva vastagabb, réslámpás vizsgálattal is jól látható rostokat, kötegeket képeznek. A kötegek klinikai megjelenése meglehetősen változó, bár felépítésük tulajdonképpen egyforma.

Patológiai szempontból jelentősek azok a rostok, amelyek a lencse periferiájára felől a maculatáj irányába húzódnak. Az elülső segmentumban végzett műtétek során fellépő üvegtestvesztés e rostok közvetítésével indukálhat hátsó üvegtesti leválást és cystoid maculaödemát (33, 34).

Hialuronsav

A hialuronsav az extracelluláris kötőszöveti állomány általános alkotórésze. Az üvegtest nátrium-hialuronát-tartalma 20–30 éves korra éri el a felnőttkorra jellemző 0,2–0,5 mg/ml értéket. Az üvegtest összes hialuronsav-tartalma a kor előrehaladtával azután változatlan marad. Míg a folyékony üvegtest hialuronsav-tartalma az életkor folyamán nő, a gélben levő koncentrációja csökken (36). A hialuronsav-molekula (Na-glukuronát-N-acetilglukozamin diszacharid polimer) igen nagy kiterjedésű, *in vivo* hidrált állapotban grammonkénti térfogata 2000–3000 ml. Molekulásúlya $3-4,5 \times 10^6$, szerkezetileg lineáris hélix, amely konformációja szerint rövidebb vagy hosszabb is lehet.

Az üvegtestben a hialuronsav-molekulák legnagyobb koncentrációban keletkezésük helyén, az üvegtesti kéregben találhatóak. Innen a koncentrációradiensnek megfelelően lassú diffúzióval jutnak

az üvegtesti tér többi részébe, illetve a hátsó csarnokba, majd a csarnokon keresztül a trabecularis hálózatba. A lencse equatora és a ciliaris processusok között az elülső üvegtesti felszín membrana basalis nélkül érintkezik a környezettel. Ezen a területen hagyják el a makromolekulák, így a hialuronsav is az üvegtesti gél, és jutnak a hátsó csarnokba. Az áramlás rendkívül lassú, egy-egy molekula több hónap alatt jut el az üvegtesti kéreg területéből a trabecularis hálózatba.

Hialuronsav-kollagén kapcsolat

A kollagénfibrillum-hálózat üregeit kitöltő nátrium-hialuronát kölcsönhatását a vasbeton összetevőinek egymásra hatásához hasonlíthatjuk. Ez a szerkezet eredményezi az üvegtesti gél stabilitását és mechanikai ellenálló képességét. Míg az üvegtesti gél fizikai jellemzőit a kollagén váz és az azt kitöltő nátrium-hialuronát együttesen határozza meg, addig a folyékony üvegtest viscoelasticitásáért csak a hialuronsav a felelős. Az üvegtest e tulajdonságainak eredményeképp látja el támasztó funkcióját: csökkenti a lencsét vagy retinát érő traumák mechanikus hatását. A fej és a szem mozgásai a tehetetlenség következtében hatnak az üvegtestre is. Az üvegtesti kéreg nagyobb kollagéntartalmának következtében elasztikus pufferként képes kiküszöbölni ennek a retinára történő áttevődését (37).

A kollagén-hialuronsav komplexeket gyenge kötések tartják egyben. Az a tény, hogy a hialuronsav 90%-a mechanikus módszerekkel – szűréssel, centrifugálással – elválasztható a kollagénfibrillum-vázról, arra utal, hogy a két molekula közötti kapcsolatot nem kovalens kötések biztosítják. A kollagénfibrillum-hálózat további jellegzetessége, hogy a fibrillumhálózatban nem alakulnak ki kereszt-kötések (4).

Az üvegtesti tér tartalmaz oldható fehérjéket is: ezek 0,5–0,6 mg/ml mennyiségben vannak jelen. Az életkor előrehaladtával mennyiségük nő, 80 év felett az üvegtest oldható fehérje tartalma 1,0 mg/ml. A fehérjemennyiség növekedésének hátterében a vitreoretinalis barrierfunkció csökkenése állhat (3).

Vitreoretinalis határterület

A vitreoretinalis határterület kémiai összetétele eltér az üvegtest egyéb részeinek biokémiai felépítésétől: IV. és I. típusú kollagének kívül laminin, fibronectin, proteoglikánok alkotják, glikolipidek és egyéb glikoproteinek jelenlétét is leírták (15).

A legutóbbi kutatások alapján a vitreoretinalis kapcsolat kialakulásában e molekulák szerepét tartják döntőnek (30). Ezt támasztja alá a membrana limitans interna területén a fibronectin és laminin életkortól függő eloszlása. Míg fiatalokban az eloszlás homogén, addig idősebbekben a fibronectin és laminin kimutatására szolgáló antifibronectin és antilaminin kötődésének morfológiájában szegmentális eltérések alakulnak ki. (19)

Korral járó elváltozások az üvegtestben

Az életkor előrehaladtával az üvegtest szerkezete folyamatosan változik. Gyermekkorban a gél tömött, egynemű, optikailag erősen reflektív. Felnőttkorra a szerkezet fokozatosan átalakul: a gél optikai reflektivitása csökken (6). Az élet későbbi szakaszaiban egyre kifejezettebbé válik az üvegtest centrumának elfolyósodása. Az üvegtest fizikokémiai állapotának az életkorral párhuzamosan észlelhető változása csaknem specifikus az emberre: az emlősök közül csupán a rhesus majmokban mutattak ki hasonló folyamatot (35). Az üvegtesti gél elfolyósodásában a kollagén-hialuronsav komplex felbomlása játszhat szerepet. A komplex felbomlásának következményeként a gél elfolyósodik, a vázat alkotó kollagénfibrillumok pedig összezsapzódhatnak. A folyékony üvegtest nem tartalmaz kollagén fibrillumokat.

Az üvegtest megbetegedéseinek klinikai formái

A továbbiakban összefoglalom az üvegtest és a vitreoretinalis kapcsolat legjelentősebb betegségeinek klinikumát, kezelését. Az elváltozásokat a következő csoportosításban tárgyalom:

- veleszületett rendellenességek,
- kóros vitreoretinalis adhaesiók,
- üvegtesti homályok,
- gyulladós folyamatok,
- üvegtesti vérzések,
- az üvegtest sejtes infiltrációja.

Veleszületett rendellenességek

Az üvegtest veleszületett rendellenességei ritkák, inkább differenciáldiagnosztikai szempontból jelentősek. Megemlíthendők a primer hyperplasticus üvegtest és az üvegtesti cysták (16, 26, 32).

Kóros vitreoretinalis adhaesiók

A kóros vitreoretinalis adhaesiók következtében fellépő kórképek az előbbieknél lényegesen fontosabbak, ezért ezekkel részletesen foglalkozom.

Az üvegtest és a retina spontán szeparálódása, a hátsó üvegtesti leválás korfüggő folyamat. Kialakulásának mechanizmusát, jelentőségét később tárgyalom. Amennyiben a szeparálódás csak részleges, vitreoretinalis tractio alakulhat ki, amely gyakran szövődik fibrovascularis proliferációval. A környezetből kiinduló fibrovascularis szövetek proliferációja a kóros adhaesiók területéből kiindulva az üvegtest felszínén következik be. A proliferatív jelenségek kiváltója legtöbbször gyulladás vagy trauma. A proliferatív folyamat előrehaladása a szövetek kontrakciójához és következményesen a retina redőződéséhez

vezet. Elektronmikroszkópos vizsgálatok a membránok területén fibrocytákat és egyéb proliferatív sejteket mutattak ki. A sejtek sejtmembránja közelében gyakran összecsapzódott filamentumok mutathatók ki. A filamentumokat aktin alkotja, ez magyarázza a membránok kontraktilitását (45).

Amennyiben a proliferáció a corpus ciliare területén alakul ki, cycliticus membránok keletkeznek. A cycliticus membránok akadályozzák a csarnokvíz termelődését és a szem súlyos hypotoniáját, atrophiją okozhatják. Hasonló folyamat léphet fel vitrectomiákat követően is, amikor a pars plana területén, a vitreoretinalis műszerek bevezetésére szolgáló nyílások körül alakul ki proliferatív membrán. A körkép ellátása igen nehéz feladat, műtét során a lencse eltávolítását követően a sugártestet fedő membrán lefejtésétől remélhetjük a szem folyadékkeringésének rendeződését (8).

Az üvegtest normális esetben a fovea centralis körül tapad a retinához. Szürkehályog-műtétet követően fellépő vagy diabeteses retinopathia részeként kialakuló cystoid maculaoedema kialakulásában feltételezhető az üvegtest húzó hatásának kóros szerepe. Hasonlóan, a kóros vitreoretinalis adhaesiók, illetve az üvegtest tangencionális húzásának szerepét feltételezik az idiopathiás maculalyukak kialakulásában. Mindkét esetben a teóriát igazolják az üvegtesti húzás műtéti megszüntetésére irányuló beavatkozások jó eredményei (12, 34).

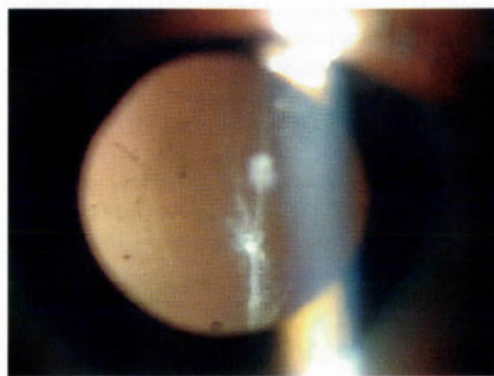
A kóros vitreoretinalis adhaesiók klinikailag fontos további formája a nagyerek lefutása mentén kialakuló kóros vitreoretinalis adhaesio. Az üvegtest és a retina spontán, vagy műtéti szeparálódásakor az erős vitreoretinalis adhaesiók mentén az üvegtest leválaszthatja a retina felszínén húzódó erek egy-egy szakaszát az ideghártyáról. Az így kialakuló avulsiv erekből kiinduló vérzések súlyos látásromlást okozó üvegtesti vérzések forrásai lehetnek. Más esetben az üvegtesti húzás következtében a retinán részleges vagy teljes vastagságú szakadás alakul ki. A retinaszakadások kialakulásakor is felléphet üvegtesti vérzés, de súlyosabb következmény, ha a retina leválik alapjáról (14, 42).

Üvegtesti homályok, hátsó üvegtesti leválás

Az üvegtesti kötegek vagy úszkáló homályok formált üvegtestből és gliaproliferációkból álló fragmentumok (1. ábra). Legtöbbször veszélytelenek, de a betegeknek nagyon sok panaszt okoznak. Akutan kialakuló úszkáló homályok hátterében előfordulhat hátsó üvegtesti leválás, perifériás retinaszakadás, ezért az ilyen panaszokkal jelentkező beteg szemfenekének mielőbbi alapos átvizsgálása elengedhetetlen. Krónikus esetekben inkább a betegek pszichés vezetésének van jelentősége.

A hátsó üvegtesti leválás kialakulásakor a legerősebb vitreoretinalis adhaesio, a papilla körüli gliagyűrű is eltávolodik a retina szintjétől. A gyűrű, vagy szabálytalan alakú homály a szem mozgásait követve libeg a páciens látóterében. A homályt nem minden beteg veszi észre.

A hátsó üvegtesti leválás gyakorisága a betegek életkorával együtt nő. Kezdetben az üvegtesti gél



1. ábra: Réslámpás felvételen a lencse mögött összecsapzódott üvegtesti rostok hálózatát és a rostokon sejtglomerátumokat látunk. Az elváltozás időskori üvegtesti elfajulás, korábban lezajlott gyulladásos folyamat jele lehet. Az elváltozás eredetét részletes szemfenéki vizsgálattal tisztázhatjuk

centrumában, illetve egyebütt a gélben folyadékszigetek, üvegtesti elfolyósodás keletkezik. A folyadékszigetek, lacunák az idő múlásával egyre nagyobbak lesznek. A gél elfolyósodásával párhuzamosan a hátsó üvegtesti felszín és a retina szeparálódása is megkezdődik a macula körül, a hátsó pólus területén. Finom vizsgálómódszerekkel a folyamat kezdeti lépései már a negyvenes életévekben kimutathatók. A szeparálódás egy idő után teljessé válik, hátsó üvegtesti leválás alakul ki. A szeparálódás azonban még hátsó üvegtesti leválás esetén sem teljes, a perifériás retina és a pars plana felett elhelyezkedő rész, az üvegtesti bázis szeparálódása ilyenkor sem következik be (9).

Gyulladásos folyamatok

Az üvegtest gyulladásos folyamatait okozhatják kórokozók, de steril gyulladásos folyamatok is kialakulhatnak. Az üvegtest kiváló táptalaj, mind endogén mind pedig exogén kórokozók jól tenyésznek benne. A bakteriális endophthalmitis fájdalommal, súlyos látásromlással, üvegtesti borúsággal járó folyamat. Üvegtesti mintavétellel vagy vitrectomiával célzott antibiotikumkezeléshez anyagot nyerhetünk. Szükség esetén a vitrectomia terápiás hatású lehet. A műtét kockázata nagy, sok esetben intravitrealis antibiotikum adásával is elérhetjük a gyógyulást. Az anatómiai gyógyulással sajnos nem mindig javul tökéletesen a látás, endophthalmitist követően sokszor marad vissza tartós látáskárosodás.

Az exogén endophthalmitisek trauma vagy műtéti beavatkozás után alakulhatnak ki az üvegtesti térben. A leggyakoribb kórokozók, különösen a posztoperatív formákban a periorcularis területek flórájából kerülnek ki. Műtét, főképp szürkehályog operációja során alacsony virulenciájú baktérium, *Propionibacterium acnes* kerülhet a lencse tokjába. A baktérium a műtét után néhány héttel praecipitatumok képződésével járó krónikus, enyhe uveitist vált ki. A gyulladás többé-kevésbé kifejezett látásromlást okoz. A praecipitatumokat enyhébb esetben Neodymium-YAG lézerrel eltávolíthatjuk a műlencse felszínéről.

Más esetekben a hátsó lencsetok lézeres kivágásával – YAG lézer capsulotomiával – javíthatjuk a látást. Néha a gyulladás a lézeres beavatkozást követően fulminánssá válik, ilyenkor vitrectomiára, a műlencse, valamint a lencse tokjának teljes eltávolítására van szükség (25).

Az üvegtest endogen bakteriális fertőzése általában immunszupprimált betegekben következik be (20).

Számos gastrointestinalis betegséghez kapcsolódhat üvegtesti gyulladás, vitritis, így Whipple-kórhoz és Crohn-betegséghez. Néha a szemészeti elváltozás megelőzheti a gastrointestinalis tünetek kialakulását (18, 22).

Candida- vagy Aspergillus-törzsek gombás endophthalmitist okozhatnak. A klinikailag az üvegtesti térben hógolyószerű homályokat, gombás microabscessusokat találunk. Leggyakrabban immunszupprimált betegekben észlelhetők, de gombás fertőzés exogén forrásból is kialakulhat szemmegnyitő műtétek, keratoplastica, trauma, gombás szaruhártyafekélyek szövődményeként (5, 29).

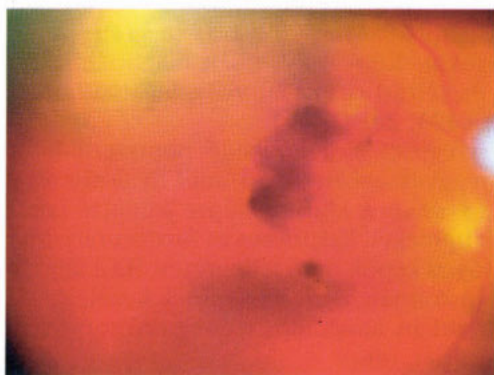
Cysticercus cellulosa-cysták meglepedhetnek az üvegtesti térben, subretinalisan vagy a kötőhártya alatt. Komoly reakció a lárvák elpusztulását követően lép fel. A cysták vitrectomia útján eltávolíthatók mind az üvegtesti, mind a subretinalis térből (31). Hasonlóan a kórokozó elpusztulását követően alakul ki súlyos gyulladásos reakció *Onchocerca volvulus* fertőzést követően. Ahol az onchocerciasis endemiás, ez a vakság egyik vezető oka (27).

A retina nem fertőzőes eredetű gyulladásos megbetegedései is okozhatnak jelentős üvegtesti gyulladásos reakciót. Sarcoidosishoz ritkán társul üvegtesti borúság, klinikai képére jellemzőek a gyertyaviaszcseppekre emlékeztető üvegtesti homályok. Sokkal gyakrabban észlelünk pars planitis, más néven intermediaer uveitis következtében fellépő nem fertőzőes eredetű üvegtesti gyulladást. A pars planitis a perifériás retinaerek vasculitise. Az érintett érszakaszok felett üvegtesti infiltratio alakul ki. Klinikai képe hangyatojáshoz hasonlít. A sejtek később alul a pars plana és a perifériás retina felett hópadnak nevezett sávszerű exsudatumok alakjában ülepednek ki. A betegség lefolyása több év is lehet, sokszor kezelés nélkül is megszűnik az aktivitás, máskor szövődmények – súlyos üvegtesti borúság, retinaleválás, macula körüli epiretinalis membránképződés – miatt kell vitreoretinális beavatkozást végezni (17, 41).

Üvegtesti vérzések

Az üvegtest érmentes szövet, az üvegtesti vérzések a környező szövetek ereiből származnak (2. ábra). Az üvegtesti vérzések megjelenési formái: a gélbe tört vérzések, az üvegtest és a retina között elhelyezkedő retrohyaloideális vérzések, vagy a retina legbelső, membrana limitans interna nevű rétege alatt levő, tulajdonképpen már intraretinalis vérzések. Ez utóbbi submembrana hyaloideálisnak nevezett vérzéseket klinikai megjelenésük alapján soroljuk az üvegtesti vérzések közé.

Az üvegtesti vérzések egyik leggyakoribb extraocularis oka a trauma, amely lehet a szemgolyó bur-



2. ábra: Az üvegtesti térbe tört praeretinalis vérzések a retina nagy részét elfedik, csak a látóidegfő, illetve a retinalis nagyerek egy része látható. Alul a praeretinalis vérzés sajkaszerű rajzolata kivehető. Az üvegtesti vérzést retinalis macroaneurysma rupturája okozta. A vérzést követően a macroaneurysma spontán lezáródott, az üvegtesti vérzés kezelés nélkül felszívódott

kain áthatoló penetráló, vagy tompa sérülés következménye. Hasonlóan traumás eredetű az üvegtesti vérzés a shaken-baby-szindrómában (24).

A Terson-szindróma esetében a subarachnoideális vérzésekhez társul üvegtesti vérzés. Spontán fel nem szívódó üvegtesti vérzések esetében vitrectomiától várható látásjavulás (21, 39).

Az intraocularis források közül viszonylag gyakran fordul elő üvegtesti vérzés hátsó üvegtesti leválás szövődményeként, főképp, ha az üvegtesti leválás következtében a retina is kiszakad. Idősebb hypertoniás betegek üvegtesti vérzéseinek hátterében retinalis macroaneurysma rupturája állhat.

Az üvegtesti vérzések leggyakoribb forrása a retinalis érújdonszövődés. Neovascularisatio kialakulhat proliferatív diabeteses retinopathia, szemfenéki vénás occlusio, valamint nálunk ritkán, máshol gyakrabban sarlósejtes anaemia következtében.

Az üvegtesti térbe került vérzés idővel degenerálódik, kilúgozódik, majd lassan felszívódik. A vérzések egy része sajnos szervül, a kialakuló fibroticus proliferáció tractiós retinaleválást provokálhat. A degenerált erythrocyták eltömeszelhetik a csarnokvíz-levezető apparátust, és nehezen befolyásolható másodlagos zöldhályogot válthatnak ki. Néha a régi üvegtesti vérzések nyomaként az üvegtesti térben koleszterinkristályokat, synchysis scintillanst találunk.

Az üvegtest sejtes infiltrációja

A szem szöveteinek daganatos megbetegedései érinthetik az üvegtestet is. A daganatok lehetnek mind elsődleges intraocularis tumorok, mind metasztázisok.

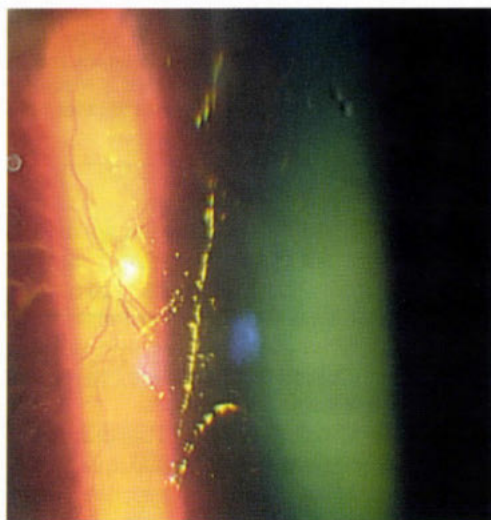
Elsődleges intraocularis tumor lehet a retinoblastoma és a chorioidea melanoma.

A metasztatikus daganatok közül a melanoma malignumot, az emlőcarcinomát, mycosis fungoidest, leukemiás infiltrációt, non-Hodgkin-lymphomát kell kiemelnünk. Hatvanöt év feletti betegek uveitisének hátterében elsősorban non-Hodgkin-

lymphomát kell keresnünk. A szem elváltozásai sokszor hónapokkal megelőzik az idegrendszeri manifesztációkat. Kétséges esetben diagnosztikus vitrectomia és célzott citológiai vizsgálat tisztázhatja a diagnózist (23, 28, 43, 44).

Az üvegtesti térben libegő pontszerű homályok közül leggyakrabban az asteroid hyalosisal találkozunk. (3. ábra) A klinikai képre jellemző kerek partikulák lipideket, kalciumot és foszfort tartalmaznak, hisztológiai képük nem jellegzetes. Ha a látást súlyosan nem rontják, nem igényelnek kezelést.

Igen ritkán amyloidosis üvegtesti megjelenése is előfordulhat. (46)



3. ábra: Réslámpás biomikroszkópos felvételen az üvegtesti tér hátsó harmadában az üvegtesti gélben apró, kerek sárga, fűzrszerűen elhelyezkedő elváltozásokat, asteroid hyalosis-t figyelhetünk meg. Az elváltozás jóindulatú, beavatkozást nem igényel. Amennyiben az asteroid testek annyira sűrűn helyezkednek el az üvegtesti térben, hogy a betegnek súlyos látáspanaszokat okoznak, az üvegtesti géllal együtt vitrectomia során eltávolíthatóak a szemből

Következtetés

Az elmondottakból következik, hogy az üvegtest egyszerű szerkezete ellenére főképp biokémiai szempontból bonyolult felépítésű és összetett funkciójú szövet, amely mind a szem, mind a szervezet egyéb szerveinek megbetegedései következtében károsodhat. A vitreoretinalis mikrosebészet fejlődése következtében az üvegtest és a vitreoretinális kapcsolat kóros elváltozásainak egyre nagyobb részét tudjuk eredménnyel operálni. E betegségek kezelése napjainkban nagyrészt sebészi, de a jövőben várhatóan egyre nagyobb szerep jut a gyógyszeres terápiának. Az enzimekkel segített vitrectomia első, kísérletes eredményeit már publikálták. Várható, hogy az új módszerek az elkövetkező évtizedekben a vitreoretinalis sebészet további jelentős átalakulását eredményezik.

IRODALOM: 1. Balázs, E. A., Tóth, L. Z., Eckl, E. A. és mtsa: Studies on the structure of the vitreous body. XII. Cytological and histochemical studies on the cortical tissue. *Exp. Eye Res.*, 1964, 3, 57-71. – 2. Balázs, E. A.: Die Mikrostruktur und Chemie des Glaskörpers. Bericht über die 68. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1967. München, J. F. Bergmann, 1968, 536-571. old. – 3. Balázs, E. A.: Functional anatomy of the vitreous. *Duane's Ophthalmology*, Szerk.: Tasman, W. S., Janger, E. A. CD-ROM Edition, Lippincott-Raven Publishers Philadelphia., 1997. – 4. Balázs, E. A.: The molecular biology of the vitreous. In *New and controversial aspects of retinal detachment*. Szerk.: McPherson, A. Harper & Row, New York, 1968, 3-15. old. – 5. Deutsch, D., Adler, S., Teller, J. és mtsai: Endogenous candidal endophthalmitis. *Ann. Ophthalmol.*, 1989, 21, 260-268. – 6. Eisner, G.: Biomicroscopy of the peripheral fundus. Springer-Verlag, Heidelberg, New York, 1973, 42-43. old. – 7. Eisner G.: Clinical anatomy of the vitreous. *Duane's Ophthalmology*, Szerk.: Tasman, W. S., Jaeger, E. A. CD-ROM Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. – 8. Elnor, S. G., Elnor, V. M., Diaz-Rohena, R. és mtsai: Anterior proliferative vitreoretinopathy: clinicopathologic, light microscopic, and ultrastructural findings. *Ophthalmology*, 1988, 95, 1349-1357. – 9. Foos, R. Y.: Posterior vitreous detachment. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1972, 76, 480-497. – 10. Glasgow, B. J., Foos, R. Y., Yoshizumi, M. O. és mtsa: Degenerative diseases of the peripheral retina. In *Duane's Ophthalmology*, Szerk.: Tasman, W. S., Jaeger, E. A. CD-ROM Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997 – 11. Gloor, B. P.: Autoradiographische Untersuchungen mit 3 H-Thymidin zur Entwicklung der Glaskörperrinden-Zellen. *Ophthalmologica*, 1972, 165, 175. – 12. Ho, A. C., Guyer, D. R., Fine, S. L.: Macular hole. *Surv. Ophthalmol.* 1998, 42, 393-416. – 13. Hogan, M. J.: The vitreous - its structure in relation to the ciliary body and retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1963, 2, 418-445. – 14. Isernhagen, R. D., Smiddy, W. E., Michels, R. G. és mtsai: Vitrectomy for nondiabetic vitreous hemorrhage, not associated with vascular disease. *Retina*, 1988, 8, 81-87. – 15. Jerdan, J. A., Kao, I., Glaser, B. M.: The inner limiting membrane: A modified basement membrane. *ARVO Abstracts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986, 27 (Suppl), 230. – 16. Jones, W. L.: Free-floating vitreous cyst. *Optom. Vis. Sci.*, 1998, 75, 171-173. – 17. Kiryu, J., Kita, M., Tanabe, T. és mtsai: Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology*, 2001, 108, 1140-1144. – 18. Knox, D. L., Schachat, A. P., Mustonen, E.: Primary, secondary and incidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology*, 1984, 91, 163-173. – 19. Kohno, T., Sorgente, N., Ishibashi, T.: Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1987, 28, 506-514. – 20. Kremer, I., Gatton, D. D., Baniel, J. és mtsai: Klebsiella metastatic endophthalmitis – a complication of shock wave lithotripsy. *Ophthalmic. Surg.*, 1990, 21, 206-208. – 21. Kuhn, F., Morris, R., Witherspoon, C. D., és mtsa: Terson syndrome. Results of vitrectomy and the significance of vitreous hemorrhage in patients with subarachnoid hemorrhage. *Ophthalmology*, 1998, 105, 472-477. – 22. Margo, C. E., Pavan, P. R., Groden, L. R.: Chronic vitritis with macrophagic inclusions. A sequela of treated endophthalmitis due to a coryneform bacterium. *Ophthalmology*, 1988, 95, 156-161. – 23. McAllister, L. D.: Primary central nervous system lymphoma: a review. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2002, 2, 210-215. – 24. McCabe, C. F., Donahue, S. P.: Prognostic indicators for vision and mortality in shaken baby syndrome. *Arch Ophthalmol.*, 2000, 118, 373-377. – 25. Meisler, D. M., Mandelbaum, S.: Propionibacterium-associated endophthalmitis after extracapsular cataract extraction. Review of reported cases. *Ophthalmology*, 1989, 96, 54-61. – 26. Nork, T. M., Millicchia, L. L.: Treatment and histopathology of a congenital vitreous cyst. *Ophthalmology*, 1998, 105, 825-830. – 27. Paul, E. V., Zimmerman, L. E.: Some observations on the ocular pathology of onchocerciasis. *Hum. Pathol.*, 1970, 1, 581-594. – 28. Piro, P., Pappas, H. R., Erozan, Y. S. és mtsai: Diagnostic vitrectomy in metastatic breast carcinoma in the vitreous. *Retina*, 1982, 2, 182-188. – 29. Rao, N. A., Hidayat, A. A.: Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, 132, 244-251. – 30. Russell, S. R., Shepard, J. D., Hageman, G. S.: Distribution of glycoconjugates in the human retinal ILMs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1991, 32, 1986-1995. – 31. Sabrosa, N. A., de Souza, E. C.: Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Curr.*

Opin. Ophthalmol., 2001, 12, 450-454. – 32. Sawada, H., Fukuchi, T., Ohta, A. és mtsai: Persistent hyperplastic primary vitreous. A case report of adult onset acute angle-closure glaucoma. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2001, 105, 711-715. – 33. Sebag, J., Balázs, E. A.: Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1989, 30, 1867-1871. – 34. Sebag, J., Balázs E. A.: Pathogenesis of cystoid macular edema: An anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. Surv. Ophthalmol., 1984, 28 (Suppl), 493-498. – 35. Sebag, J.: Ageing of the vitreous. Eye, 1987, 1, 254-262. – 36. Sebag, J.: The vitreous: structure, function and pathobiology. Springer-Verlag, New York, 1989, 32-40. old. – 37. Sebag, J.: Vitreous biochemistry, morphology, and clinical examination. Duane's Ophthalmology. Szerk.: Tasman, W. S., Jaeger, E. A. CD-ROM Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. – 38. Seery, C. M., Davison, P. F.: Collagens of the bovine vitreous. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32, 1540-1550. – 39. Sharma, T., Gopal, L., Biswas, J. és mtsai: Results of vitrectomy in Terson syndrome. Ophthalmic. Surg. Lasers., 2002, 33, 195-199. – 40. Spraul, Ch. W., Grossniklauss, H. E.: Vitreous hemorrhage. Survey of Ophthalmology, 1997, 42, 3-39. – 41.

Stavrou, P., Baltatzis, S., Letko, E. és mtsai: Pars plana vitrectomy in patients with intermediate uveitis. Ocul. Immunol. Inflamm., 2001, 9, 141-151. – 42. Theodossiadis, G. P., Koutsandrea, C. N.: Avulsed retinal vessels with and without retinal breaks – treatment and extended follow-up. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1985, 104, 887-892. – 43. Verbraeken, H.: Diagnostic vitrectomy and chronic uveitis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1996, 234 (Suppl 1) S2-7. – 44. Verbraeken, H. E., Hanssens, M., Priem, H. és mtsai: Ocular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study of nine cases. Br. J. Ophthalmol., 1997, 81, 31-36. – 45. Wallow, I. H. L., Greaser, M. L., Stevens, T. S.: Actin filaments in diabetic fibrovascular preretinal membrane. Arch. Ophthalmol., 1981, 99, 2175-2181. – 46. Zólyomi, Z., Benson, M. D., Halász, K. és mtsai: Transthyretin mutation (serine 84) associated with familial amyloid polyneuropathy in a Hungarian family. Amyloid., 1998, 5, 30-34.

(Milibák Tibor dr., Budapest, Uzsoki u. 29. 1145
e-mail: milibak@yahoo.com)

Ágazati egészségügyi kutatási pályázati felhívás

Az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium egészségügyi tudományos kutatási pályázatot ír ki 2003–2005. közötti időszakra.

A pályázatot az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium pályázati lapján lehet benyújtani 500 E Ft – 2,5 M Ft közötti éves támogatásra.

Kiemelt támogatásban részesülhetnek:

- azon kutatócsoportok, melyek nemzetközi szintű tudományos teljesítményük alapján esélyvel pályázhatnak EU által kiírt kutatási pályázaton
- azon klinikai kutatások, melyeket elméleti intézeti-klinikai tudományos együttműködésben kívánnak elvégezni
- új gyógyeljárások, hazai diagnosztikai alkalmazását szolgáló klinikai kutatások

Pályázati prioritások:

- leggyakoribb, és korai halált okozó betegségek kutatása
- a betegségek patomechanizmusával kapcsolatos, új diagnosztikai és terápiás eljárásokra irányuló molekuláris biológiai és genetikai kutatások
- népegészségügyi, epidemiológiai kutatások
- mentális higiéniai kutatások
- Csont és Ízület Évtizede EU programhoz kapcsolódó pályázatok
- életminőség-javító tényezők kutatása
- környezeti tényezők, az emberi szervezettel érintkezésbe lépő tényezők egészségrontó hatása, azok megelőzése

Mindazon egészségügyi kutatásokkal foglalkozó kutatók pályázhatnak, akiknek nincs témavezetőként elfogadott, folyamatban lévő egészségügyi minisztériumi kutatási pályázatuk.

A pályázati űrlap a kutatóhelyeken (egyetemek, országos intézetek, kórházak) és az Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság Kutatásszervezési Osztályán szerezhető be (1051 Budapest, Arany János u. 6–8. 337-es szoba), valamint letölthető interneten a www.eszscsm.hu honlapról MS Word 97 formátumban.

A pályázatnak **2003. február 15-ig** kell beérkeznie a következő módok valamelyikén:

- a kerekes.andor@eum.hu címre e-mail-hez csatolva
- az ETT Kutatásszervezési Osztály fenti címére hajlékony lemezen, vagy
- 2 példányban kinyomtatva

A pályázatok elbírálási határideje: **2003. május 31.**

A pályázat utolsó oldala (Nyilatkozat) mindenképpen írásban küldendő be!

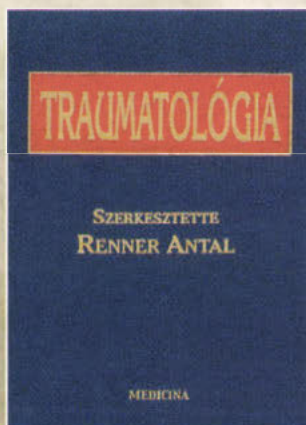
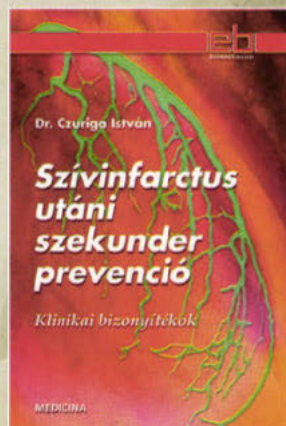
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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 prevenció 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 prevenció stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Formátum: 143 × 216 mm Terjedlem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



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 Terjedlem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 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

Invazív gennykeltők okozta toxikus shock tünetegyüttes

Gábor Zsuzsa dr.^{1*}, Szekeres Sándor dr.² és Gacs Mária dr.³

Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház, Patológiai Osztály
(mb. osztályvezető főorvos: Kőbányai Rita dr.)¹

Traumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Zágh István dr.)²

Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, Bakteriológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Gacs Mária dr.)³

Bevezetés: A széles körben elterjedt Streptococcus- és Staphylococcus-infekcióknak a súlyos, invazív, a Streptococcus vonatkozásában igen magas mortalitású, toxikus shockkal (TSS) kísért esetei mindmáig az intenzív terápia egyik legproblematisabb fejezetét képezik. **Célkitűzés:** A TSS klinikai képének és korszerű, komplex terápiás lehetőségeinek, járványtanának áttekintése mellett a tünetegyüttes hátterében álló patofiziológiai történésekért felelős, szuperantigénként viselkedő bakteriális exotoxinok és a hatásmechanizmusuk rövid ismertetése. **Módszer, eredmények:** Az irodalmi adatok, és a néhány, illusztrációként is felhasznált eset tanúsága szerint ez a szövődmény főként az egyébként egészséges, fiatalabb korosztályokat fenyegeti, s a kockázata világszerte növekvő tendenciát mutat. A prognózist alapvetően befolyásolja az idejekorán felállított diagnózis és az azonnali adekvát terápia.

Kulcsszavak: toxikus shock szindróma, bakteriális szuperantigén, streptococcus A, *Staphylococcus aureus*

Toxic shock syndrome caused by pyogenic bacteria.

Case reports and review of the literature. **Introduction:** Severe toxic shock syndrome caused by invasive infection with pyogenic bacteria *Staphylococcus aureus* or group A *Streptococcus pyogenes*, with high mortality rates in cases of the latter, remained one of the most problematic chapters of critical care medicine to date. **Aims:** To give an overview on the epidemiology, clinical manifestations, the complex therapeutical approaches of the syndrome and, on the role and mechanisms of action of bacterial superantigens in the pathophysiological processes as well. **Methods and results:** Literary data, and some illustrative selected cases demonstrate that, the incidence of TSS shows increasing tendency worldwide and, that otherwise healthy, younger people are the most frequently affected. As for prognosis: early diagnosis and treatment with sufficient radicality are of decisive importance.

Key words: toxic shock syndrome, bacterial superantigens, *Streptococcus A*, *Staphylococcus aureus*

Az intenzív gyógyításnak az utóbbi években számos új ismerettel kibővült, ám a megoldását tekintve távolról sem lezárt fejezetét képezik a címben jelzett, összefoglaló néven szereplő kórképek. A legkülönbözőbb fertőzések állapotokat kísérő, gyakran fiatalokat vagy fiatal középkorúakat sújtó, nagy mortalitású szövődmenyről van szó, amelynek az azonnali felismerését – a jellegzetes tünetek ellenére – gyakran megnehezíti váratlansága és (feltételezett) ritkasága. Márpedig a diagnózis legkisebb késlekedése is a szószoros értelmében élet-halál kérdése.

A Center for Disease Control definíciói szerint sok hasonlóság ellenére, két, néhány fontosabb kritérium tekintetében különböző kórképpel állunk szemben (40, 44). Különválasztásuk a másféle „elbánást” igénylő etiológiai ágensek mellett eltérő prognózisuk miatt is mindenképpen indokolt. Ám az is kétségtelen, hogy az önálló entitásként 1978-ban leírt, *Staphylococcus* okozta TSS (41), és az invazív Strep-

tococcus A-fertőzéseket kísérő TSS-like-nak is nevezett (7, 24) tünetegyüttesek lényegét képező, és a terápiás stratégiát, ill. a beteg sorsát eldöntő patofiziológiai történések, ahogy a vezető tünetek többsége is, lényegében azonosak. Még a „húsevő” (flesh-eating) *Streptococcus*ra karakterisztikusnak vélt kiterjedt lágyrészpusztulásnál (fasciitis necrotisans) is mutatkozik átfedés: ismert *Staphylococcus aureus* okozta monobakteriális, és klasszikus TSS-hez társult vátozata (30). Együttes tárgyalásuk ezért, de a fertőzőforrások, ill. a fertőzés módzatainak közös vonásai miatt is célszerűnek látszik.

Kórlefolrás, tünettan

Jóformán előzmények nélkül, drámai sebességgel alakul ki, általában magas lázzal, elesettséggel és zavart tudatállapottal kísértén, a szepikus shock klasszikus képe. Talán nem felesleges a távolabb eső

* Jelenlegi munkahely: Fővárosi Önkormányzat Szt. János Kórház – Patológiai Osztály

szakterületeken tevékeny olvasók kedvéért a főbb jellegzetességeket felidézni.

Patofiziológiai sajátosságait illetően a shock disztributív (vasodilatációs) formájáról van szó, melyet az alacsony perifériás ellenállás és normális, vagy magas keringési perctérfogat jellemez.

Jellegzetessége a korai, bevezető szakban észlelhető hyperdinamiás állapot, melyet:

- normális vagy inkább emelkedett perctérfogat,
- normális vagy alig csökkent vérnyomás,
- alacsony perifériás ellenállás,
- jó vénatelődés,
- a hyperventilatio miatt respirációs alkalosis,
- az alvadási rendszer esetleges zavara jellemez.

Már ekkor fájdalom, magas láz, peckelő pulzus, somnolens tudatállapot észlelhető, a bőr meleg, száraz, kissé kipirult.

Hatásos, adekvát terápia hiányában néhány óra, legfeljebb egy-két nap múlva bontakozik ki teljes tünetgazdagságában a hypodinamiás fázis. Ekkor:

- alacsony vérnyomás kis pulzusamplitúdóval
- alacsony perctérfogat,
- kifejezetten emelkedett perifériás éellenállás, rossz perifériás keringés,
- tachycardia,
- oliguria-anuria,
- metabolikus acidosis,

– az alvadási rendszer súlyos zavara: a thrombocytaszám, a fibrinogén, ill. az V., VIII. és X. faktor szintjének csökkenése állnak a tünetek háttérben. A bőr hideg, verejtékes, az orr kihegyezett. Már ekkor megjelenhet – bár inkább a második héten jellemző – a diffúz, mászor inkább planto-palmaris hámló, macularis vagy scarlatiniformis exanthema. A tudatzavar gyakran comává mélyül. További jellegzetesség a tartósan alacsony IgG-szint, és minden esetben fennáll a sokszervi érintettség, amelynek spektruma a respirációs distresszindrómától (ARDS) a vese- és májelégtelenségen át a myositisig terjed (21, 29). A tünetegyüttesek főbb, megkülönböztető jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze (23, 40).

1. táblázat: A kétféle eredetű toxikus shock szindróma főbb különbségei

	Staphylococcus aureus-infekció	Streptococcus A-infekció
Haemokultúra	Legfeljebb 15%-ban pozitív	Több mint 50%-ban pozitív
Kórokozó-kimutatás	Fertőzött vagy kolonizálódott bőrről, nyálkahártyáról	Sebváladékból 90%
Lágyrész-érintettség	Ritkán	70–80%-ban fasciitis necroticans v. myositis
Letalitás	3–5%	30–50%

A kórelőzményben a Staphylococcus okozta TSS esetek felében, harmadában még ma is hüvelytampon-használat, a többiekénél (nem menstruációs TSS) és a Streptococcus okozta TSS-eknél többnyire

kisebb, banális sérülések, műtéti beavatkozások, szülés, pyoderma, pharyngitis, influenza, nem szteroid gyulladásgátlók szedése, gyermekeknél varicella deríthető ki, ám nem ritka az sem, hogy a behatolási kapu ismeretlen marad (26, 28, 37).

A témába vágó közlemények közül kiemelkedik a tel-avivi 1200 ágyas Chaim Sheba Központi Kórház összefoglalása 3 év leforgása alatt észlelt, részben más intézményekből átszállított, 70 invazív streptococcus A-infekcióról, amelyek tíz százalékánál nem sikerült a behatolási kaput kideríteni. A súlyos fertőzés mellett 6 ízben fejlődött ki TSS, melyből 5 halálos kimenetelű volt (3).

Szinte minden szerző hangsúlyozza, hogy a tünetegyüttes java részt egyébként egészséges egyéneknél, jó fizikai állapot mellett alakul ki. Nehéz azonban elhesegetni a gyanút, hogy nem lehet jelentéktelen az egyéb kóriszmével szerepeltetett elhalálozások között – a hospitalizáció során a társbetegségeik, az elesettségük, a súlyos általános állapotuk folytán kevésbé látványos formában megmutatkozó – az „elnézett” esetek száma.

1. eset: 80 éves, Parkinson-kóros nőbeteg korábban beültetett, és időközben diszlokálódott csípőprotézisének ismételt korrekcióját kísérelték meg, eredménytelenül. A posztoperatív profilaktikus antibiotikus kezelés mellett, egyhetes láztalan periódust követően a műtéti területen 3 mm-es sipolynyílásból purulens váladékozás indult. A sebváladékból koaguláz negatív Staphylococcus aureus tenyésztett ki. Antibiotikumváltás ellenére subfebrilissé, hypotoniássá, somnolenssé vált, majd lázas állapot alakult ki, tudatzavara mélyült. Sacralisan és mko. könyöktájon mélyre terjedő decubitalis fekélyek keletkeztek. A posztoperatív 3-ik hét végére az előbbieket mellé testszerte oedema, a bal alkar és kéz kifejezett duzzanata társult. A decubitusokból tenyésztés nem történt, a bal alkari duzzanat természetének tisztázását, ill. 1.a. ellátását a beteg súlyos állapota nem tette lehetővé, a posztoperatív 27-ik napon meghalt. A boncolási jegyzőkönyv szerint, a klinikai észleletekkel egyezők mellett a legjelentősebb elváltozás a 310 g súlyú, septicus lép, és a duodenum akut fekélye. A közvetlen halálok: a baloldali vena femoralisból származó, a bal fő arteria pulmonalis ágat elzáró embolia. Tenyésztés post mortem sem történt, ám a boncoló orvos jelentéktelen sérülése nyomán másnapra kiterjedt lágyrészpusztulással járó erysipeloid gyulladás (tenyésztés: Streptococcus A csop.) majd TSS alakult ki (2. eset).

Etiopatogenezis, patomechanizmus

A történések mozgatója a T-sejtek robbanásszerű citokin-, elsősorban TNF1-alfa, interleukin-1 és 6, gamma-interferon termelése. Ez mindenfajta septicok-toxikus állapotról elmondható, ám azokhoz képest ezúttal hirtelen és rendkívüli mértékű, s a kórokozók exotoxinjai váltják ki.

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy ezek a bakteriális produktumok „szuperantigén”-ként (SA) viselkednek (24). Ez azt jelenti, hogy a „konvencionális” antigénfelismerő MHCII-antigén-T-sejt-receptor út megkerülésével, az MHCII és a T-sejt-receptor között

közvetlenül serkentő kapcsolatot létesítenek. A nem specifikus kötődés (27) révén aktiválódott T-sejtek száma nagyságrendekkel meghaladja az antigénspecifikus inger által serkentetteket. Míg ez a T-sejtek töredék ezrelékénél indítja be a proliferációt és a gyulladásos citokinek termelését, addig a szuperantigének egyidejűleg a T-sejt-populációnak akár tíz–harminc százalékát is képesek mozgósítani (23, 25). A kontrollálatlan citokinfelzabadulás következményei a kerin-gésbe került mediátorkészlet mennyisége mellett annak összetételétől – az egyes pro- és antagonist faktorok részvételétől, azok dinamikájától és arányaitól – is függenek (11). Igazoltan vagy feltételezetten ez a mechanizmus tehető felelőssé a TSS mellett egy sor akut vagy krónikus kórkép kialakulásáért (20). Elsősorban az A csoportba tartozó *Streptococcus pyogenes* (GAS) és a koaguláz pozitív fág-1 *Staphylococcus aureus* törzsek produktumai rendelkeznek ezzel a tulajdonsággal, de kimutatták néhány más, Gram-pozitív és Gram-negatív bakteriumnál, és ismertek virális szuperantigének is (13, 34)(2. táblázat).

2. táblázat: Gyakoribb mikrobiális szuperantigének és toxin által mediált kórképek (Fraser nyomán)

	Szuperantigén (exotoxin)	Klinikai kép
<i>Streptococcus A</i>	SPE-A, SPE-B, SPE-C, SSA, SMEZ, SSA	TSS-szerű szindróma scarlatina, reumás láz, Kawasaki- szindróma
<i>Staphylococcus aureus</i>	SE-A, SE-B, SE-c1-3, SE-D, SE-E, SE-G, SE-H, SE-I, TSST	Ételmérgezés, TSS
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	YPM	TSS-szerű szindróma Kawasaki- szindróma
<i>M. arthridis</i>	MAM	Arthritis?
Cytomegalovirus		HIV-replikációt fokozza T-sejtben
Epstein-Bar-vírus		?

SPE = *Streptococcus pyrogen* exotoxin; SMEZ = *Streptococcus mitogen* exotoxin; SSA = *Streptococcus szuperantigén*; SE = *Staphylococcus enterotoxin*; MAM = *Mycobacterium arthridis* mitogen; TSST = Toxikus shock szindróma toxin; YPM = *Yersinia pseudotuberculosis* eredetű mitogen

Mikrobiológiai diagnosztika és epidemiológia

A rohamos kórlefordulás nem teszi lehetővé, hogy az antibiotikum megválasztásával megvárjuk a 18–24 órát igénylő tenyésztés eredményét. Invazív fertőzés esetében az elváltozás helyéről vett váladék, szövetminták Gram szerint festett kenetének mikroszkopos vizsgálata a klinikai képpel összevetve azonban alkalmas a gennykeltő fertőzés alapos gyanújának felvetésére, a Strepto-, ill. *Staphylococcus* kórokozók elkülönítésére.

Ami a pontosabb tipizálást illeti: az invazív, lágyrészpustulással, bacteriaemiával és/vagy TSS-sel járó gennykeltő infekciók kórokozói leggyakrabban az

A csoportú *Streptococcus pyogenes* M1 és 3, kisebb számban 11, 22 és 28 szerotípusai, amelyek azonosítása legújabbban az emm oligonukleotid (a felszíni M-protein génje) kimutatásával, hibridizációs vagy PCR-technikával történik. Az M-protein típusa meglehetősen korrelációt mutat az exotoxintermeléssel: az invazív M-típusú törzsek túlnyomó többsége termeli az eddig azonosított SA-exotoxinok valamelyikét.

A menstruációs és a nem menstruációs TSS (melyek tetemes hányada nosocomiális, posztoperatív állapotban vagy égési sérültekben alakul ki) kórokozó TSS1-toxint vagy az A, B, C, D, E, G enterotoxinok valamelyikét termelő *Staphylococcus aureusok* közül kerülnek ki. Ezek azonosítása a toxin kimutatásával történhet meg.

A TSS szempontjából fontos kórokozók elterjedésére vonatkozóan a Center for Disease Control and Prevention 1990-ben a Lancet-ben tette közzé adatait. Eszerint az USA-ban izolált GAS-törzsek között a korábbi, elenyésző hányadhoz képest, jelentősen megnőtt a fokozottan virulens M-típusú (M1, M3, M18) izolátumok aránya, idézi Szalka (40). Egy Kanada Ontario államában végzett retrospektív vizsgálat kimutatta, hogy 1991. és 1995. között a lágyrész laesióval járó invazív *Streptococcus*-fertőzések százezer lakosra eső 0,08-as morbiditása megötszöröződött (17). Más, prospektív tanulmányok hasonló tendencia mellett ennél is sötétebb képet, százezer lakosra jutó 1–5, egy helyi járvány kapcsán pedig 26/100 ezres prevalenciát (10, 39) mutattak. A *Staphylococcus aureus* vonatkozásában hasonló a helyzet. Egyfelől általános tendencia a penicillináze pozitív (csak penicillinnel és ampicillinnel szemben rezisztens) törzsek, és a minden béta-laktámmal szemben rezisztens MRSA (methicillinrezisztens) törzsek pandémiaszerű terjedése. Emellett – és a korábban szinte egyeduralgkodó nosocomiális úttal szemben egyre gyakrabban „civil”, tehát nem medikális csatornákon – mind nagyobb teret hódítanak a koaguláze pozitív, exotoxintermelő fenotípusok (6).

A „húsevőnek” elkeresztelt gennykeltők által okozott, többnyire sporadikus megbetegedések az utóbbi években gyakran szerepeltek a bulvárlapok címlapjain. Ám a laikus olvasóközönség riogatása után már a szakmai közvéleményt is méltán aggaszthatják a kellő alapossgal kivizsgált, halmozottan fellépő eseteket ismertető beszámolók. Hazánkban egy vidéki kórház szülészeti-nőgyógyászati osztályán a 90-es évek közepén észleltek egy hét lefordása alatt négy súlyos, invazív *Streptococcus pyogenes*-infekciót, melyeket a bakteriológiai tipizálás alapján nosocomiális járványnak minősítettek (36). A kiterjedt lágyrészpustulással kísért posztoperatív szövödményt egy esetüknél letális, egynél pedig intenzív terápiára gyógyult TSS kísérte. A járványt okozó baktériumtörzset a kötőszöveti lévő kezelőágyon és a hozzá tartozó ledobó tálon kívül sem más eszközről, sem a dolgozók és a sebfertőzöttek kontaktjainak orr- és torokváladékából nem lehetett kimutatni. A fertőzés eredeti forrása így végül ismeretlen maradt. Az alapos, mindenre kiterjedő mikrobiológiai vizsgálatot követően a további fertőzések megelőzésére bevezetett intézkedések: a betegek elkülönítése, részleges felvételi zárlat, a kontaminált helyiségek fertőtlenítése, valamint a kötőzések és a posztoperatív kezelések rendjének megváltoztatása – eredményesnek bizonyultak.

Intenzív shockellenes és antibiotikus kezelés

A kezelés során a vasodilatációs shock általános patofiziológiai jellegzetességeiből adódó folyadékpótló, vasoregulatoricus és légzést támogató beavatkozásokat a lehető legkorábbi időpontban meg kell kezdeni. A szeptiko-toxikus etiopatogenezis mindemellett sajátos vonásokkal is színezi a követendő stratégiát (19, 21, 29, 32, 33). A döntően az interleukinok és a gamma-interferon excesszív produkciójának tulajdonítható disztribúciós zavar volumenpótló kezelésében a makromolekuláris oldatok (dextrán, hydroxy-etil-keményítő) bizonyultak a legelőnyösebbnek. A keringés támogatásában egyesek a noradrenalinat preferálják, mások szerint a dobutamin, dopamin egyaránt hatékonyak. Hosszabb-rövidebb ideig tartó gépi lélegeztetésre mindig szükség van. A gyulladáshoz mediátoroknak az alveolaris hámot direkt károsító hatása miatt egyébként is gyakori az ARDS, mely az elhúzódóan csökkent oxigénszaturáció egyik oka lehet.

A TNF-alfa endothelaktiváló, és antifibrinolyticus hatásának klinikai megnyilvánulása esetenként a DIC, és a következményes consumptiós coagulopathia (12, 42). Az esetek jó részében a kiserek thromboticus occlusiójának tudható be az is, hogy jóval hamarabb és súlyosabb formában észlelhető a vesefunkciók beszűkülése, semmint azt a keringési paraméterek alapján csökkent veseperfüzió indokolhatná. A kielégítő keringéstámogatás mellett refrakter oliguria vagy anuria gyakran tesz szükségessé dialízist. A TNF apoptosist is indukál, ennek társulása az előzőekhez magyarázza a sokszervi érintettség többi megnyilvánulását, elsősorban a májenzimek korai, gyors, extrém magasságokat – a normálérték két-háromszorosát – elérő szintjét. Ide sorolható a lágyrész laesio hiányában, vagy már azt megelőzően is fellépő szérum kreatin kináz emelkedés, de a diarrhoeát, esetenként vérzést okozó gastrointestinalis nyálkahártya-necrosisok és, értelemszerűen, a post mortem hisztológiai vizsgálatkor mutatózó további szervi elváltozások jó része is (35). A vérzéses szövödmények magas kockázata mellett a coagulopathia egymagában is fokozott ellenőrzést igényel a – hasznosságát egyébként sokszorosán bizonyított – thrombosisprofilaktikus heparinkezelés bevezetésekor.

A szteroidok feltehetően – legalábbis részben – a citokinkaskád lefékezése révén fejtik ki jótékony hatásukat. Amennyiben a citokinek mennyiségének kívánatos csökkenése az eddigi eredményeképpen nem következik be, megkísérélhető a plazmaferézis.

Azonnal meg kell kezdeni az antibiotikus kezelést. A penicillin, noha vele szemben a Streptococcus in vitro a mai napig nagyfokú érzékenységet mutat, az *in vivo* nagy baktériumsűrűség (és az ezzel járó lelassult, vagy stacioner szaporodási aktivitás) miatt általában hatástalan. Jól bevált viszont a bakteriális fehérjeszintézist (egyúttal a toxintermelést) is gátló clindamycin. Mellette szól nagyobb hatásszélessége is, ami a majdnem minden esetben fellépő társfertő-

zések miatt is előnyt jelent. Amennyiben a mikroszkópos vizsgálat eredménye Staphylococcusra utal, a széles spektrumú béta-laktám antibiotikumok bizonyulnak a legtöbbször hatásosnak, hacsak, nem MRSA, vagyis methicillin/oxacillin rezisztens törzsről van szó.

A terápia során az antibiotikum érzékenységi tesztek eredménye és az esetleges szervkárosító mellékhatások mellett (a sokszervi érintettség miatt a parenchymás szervek különösen sérülékenyek) számításba kell venni a gyakori társfertőzések lehetőségét, ami mindenképpen kombinált kezelést tesz indokoltá. A legfőbb cél mindenkor a toxintermelő populáció lehető leggyorsabb, a radikális sebészi beavatkozást támogató eliminálása, ezért iv. adásra és a súlyos fertőzésekre kiszabott, nagy dózisokra van szükség.

A streptococcus-exotoxinaemia többnyire akut fertőzéses invázió nyomán alakul ki, melyet az adekvát antibiotikális és sebészi beavatkozás maradéktalanul felszámol, a gyógyulás után tartósan magas, típus-specifikus ellenanyagszint marad vissza. A Staphylococcus TSS forrása ezzel szemben nemritkán olyan bőr- vagy nyálkahártya-kolonizáció, melyet a terápia során alkalmazott szisztémás kezelés érintetlenül hagy. A rekurrens kórkép megelőzésére ezért a lehetséges kolonizációk felderítése, és további, antibiotikus eradikációja válhat szükségessé (1).

A klinikai mikrobiológusok 2002. évi hévízi konferenciáján 27 éves nőbeteg fatális kimenetelű, típusos, tamponhasználatlalt összefüggésbe hozható Staphylococcus TSS esetét ismertették *Galina Rizskulova és mtsai.* Elvégezvén a közvetlen családtagok mikrobiológiai szűrését, tízük torokmintái közül 3-ból tenyésztett ki *Staphylococcus aureus*. Fágtípuszálással igazolták, hogy az elhunyt 9 hónapos, egészséges gyermeke ugyancsak a toxintermelő törzs hordozója. Pre-entív antibiotikumkezeléssel sikeresen eradikálták a gócot.

Az egyelőre kísérleti fázisban lévő eljárások közül a szeptikus shock vonatkozásában kiemelt figyelemre elsősorban a specifikus, az SA által mediált citokinkaskád semlegesítésére vagy megfékezésére irányuló próbálkozások tarthatnak igényt. Egyes helyeken kezd polgárjogot nyerni – többé-kevésbé a kezelési standardok is körvonalazódtak – a nagy dózisú iv. immunglobulin- (IVIG-) terápia (18, 43). Alkalmazása azon, a gyakorlati tapasztalatokkal is alátámasztott megfontoláson alapul, hogy az IgA- és IgM-koncentráció az aspecifikus baktericid (neutralizáló és opszonizáló, fagocitózist stimuláló) hatóanyagai mellett nagy mennyiségben tartalmaz fajlagos antitoxikus antitesteket és specifikus polivalens Streptococcus-ellenes (anti-M) ellenanyagokat.

Az aktivált C-protein adását arra a megfigyelésre alapozzák, hogy TSS-ben ez a fehérje a szérumból eltűnik, ezért védő hatást tulajdonítanak neki. *In vitro* és állatkísérletek tanúsága szerint az aktivált C-protein fiziológiás körülmények között a véralvadási kaskádban modulátorként szerepel, adásától a komplex tünetegyüttes hemagglutinációs komponensének enyhítése, gyorsabb rendeződése várható (22).

A kórkép jellege miatt nehezen kivitelezhető a nagy esetszámú, multicentrikus, random, placebo-

kontrollált, kettős vak vizsgálatok. Az eseti megfigyelések, és a kontrollként korábbi, jól dokumentált betegcsoportok adatait felhasználó analízisek alapján azonban az IVIG, ha nem is látványosan, de ígéretesnek bizonyult (2, 38), míg az aktivált C-proteinnel a túlélésben elért javulás alig haladta meg a statisztikai szórás határát (4). Bár a vélemények egyelőre megoszlanak, nem kizárt, hogy már a közeljövőben helyük lesz az igen összetett terápiás tabella „mozaik kockái” között.

In vitro, vagy állatkísérletes sikerek után legfeljebb eseti klinikai kipróbálásig jutottak el az ugyancsak a citokinaszkád különböző pontjait megcélzó, TNF-alfa- és antithrombin III-, vagy a receptor ellenes antitestek, a proinflammatoricus citokineket gátló interleukin-1, és a V-béta-receptor-blokkolók (8). Folynak a hatásosabb passzív immunizálással és a tartós aktív immunitást biztosító vakcinációval, a baktériumok fenotípusával és genetikájával, a virulenciafaktorok természetével kapcsolatos kísérletek is (13, 31). A genetikai érásban feltáruló új horizontok kitágították az eddig ismert és kutatót dimenziókat, mely a preventív immunizációtól a rekombináns technika kínálta ellenanyagokon, moduláló mediátorokon, receptorfehérjéken át a receptorhoz igazított antibiotikus vagy gátló molekula tervezéséig, a mikrobiológiai diagnosztika és prognosztika genomikai és informatikai háttérrel támogatott szinte korlátlan lehetőségéig terjed.

Sebészeti terápia

Nem számítva azokat az eseteket, amikor a behatolási kaput nem sikerül felderíteni (pl. posztinfluenzás TSS) a sebészi beavatkozás(ok)nak a kórfolyamat kimenetele szempontjából döntő jelentősége van. Az intenzív shockellenes és antibiotikus terápiához hasonlóan, a lehető legkorábbi időpontban, amint a beteg műtetre engedhető, szerét kell ejteni (2). A toxinforrásként szereplő gyulladással terület minél szélesebb, a lehetőség szerinti teljes feltárását és radikális szanálását jelenti, ami nemegyszer amputációval, nagy kiterjedésű bőr- és lágyrészcsomókolással jár. A sebészi beavatkozás időpontja és radikalitása, aminek a kedvezőtlen lokalizáció korlátot szabhat – ez is magyarázhatja a belső szervekkel szemben a végtagi esetek alacsonyabb mortalitását (3, 36) – jelentős mértékben befolyásolja a betegség prognózisát.

Bilton és munkatársai retrospektív vizsgálata szerint (5) 47 azonnal és 21 megkésve operált necrotizáló fasciitis betegük közül a lényegében hasonló TSS-morbiditás mellett a mortalitásban az előbbieknél javára majdnégyeszeres különbség (42, ill. 38 százalék) mutatkozott.

A lobos, necroticus szövetek eltávolítása (radikális debridement) során figyelembe kell venni – ez különösen a *Streptococcus*-infekciókra áll –, hogy míg a mélyben legtöbbször tiszteletben tartja a fasciát, a subcutan invázió általában túlterjed a bőrfelszínen

látható vizenyős, hyperaemiás területen. Az érintett szövetek maradéktalan eltávolítására, a progresszió és a felülfertőzés megakadályozására van szükség (14). Ez a szélesen feltárt és bőséges drenázzsal ellátott terület lokális antibiotikus és átöblítéses kezelése mellett gondos, sűrűn ismételt revíziókat igényel. A legtöbb esetben újabb necrectomiákra kell sort keríteni, amikor kozmetikai vagy funkcionális szempontok figyelembevételére, a kényes struktúrák megkímélésére alig van mód.

A sebészi teendők további részét a fertőzéssel közvetlenül nem összefüggő, másodlagos laesiók (kiszáradás, heges contracturák, keringészavar stb.) megelőzése képezi. Legelőször is törekedni kell a szabaddá vált struktúrák mielőbbi ideiglenes vagy végleges fedésére. Majd pedig, a klinikai kép alakulásának függvényében, a végleges helyreállító, plasztikai megoldások veszik át a terepet, amelyek spektruma a bőr- és lágyrészpótlástól az izom-, csont- stb. transzplantációig terjed.

2. eset: 53 éves nőbeteg boncolás közben sérült (l. 1. eset). A bal kéz középső ujj distalis perce 3 mm-es felületű, l.a. ellátott sebészeti követően, 24 órán belül fulmináns lefolyású, az alkar feszítő oldalának jelentős részén lágyrészpusztulással járó phlegmonosus gyulladás alakult ki. A tenyésztés eredménye: *Streptococcus pyogenes* A. A magas lázzal kísért, két nappal később a TSS kritériumait minden tekintetben kimerítő shockos állapot intenzív kezelése mellett már az első 24 órában necrectomiára, majd a progresszió miatt újabb feltárással és az ujj amputációjára került sor. A további 2 nap során még két ízben végeztek feltárást a kéz hátán, a könyöktájon, az alkar és a felkar feszítő, ill. lateralis tájékán: necrectomia, drenázs, ideiglenes fedés epigarddal történt. A terjedés sikeres megfékezése után naponta többszöri sebellenlét következett: sebtörlés, lokális adstringens és antibiotikus kezelés. Az egyidejűleg bevezetett intenzív folyadékpótló, légzés- és keringéstámogató, iv. immunglobulin és antibiotikus terápia nyomán a shockos állapot egy hét alatt rendeződött. Kéthetes rekonvaleszcencia után microvascularis fasciocutan szabad lebeny transzplantáció történt a kéz hátán, majd újabb két hét elteltével részvastag lebeny átültetése az alkar feszítő oldal bőrhiányainak fedésére. A sikeres megtapadás és utókezelés (fizioterápia és gyógytorna) eredményeképpen, és a kezdeti keringészavarok (lymphoedema) spontán oldódása nyomán a végtag ma funkcionálisan teljes, esztétikailag korlátozott értékű.

Megbeszélés

A késő nyolcvanas évek óta gyűlnek a jelzések az Egyesült Királyságból, Svédországból, az USA egyes államaiból arról, hogy szaporodnak a magas mortalitású, lágyrészlaesióval, bacteriaemiával és/vagy TSS-sel járó invazív A csoportú *Streptococcus*-fertőzések (9, 23). A bejelentési kötelezettség ellenére, a kielégítő mikrobiológiai diagnosztikai háttér hiányában nehéz megítélni, hogy hazai viszonylatban milyen gyakorisággal és főleg, hogy mely típusokkal fordul elő gennykeltő fertőzések nyomán szepszis shock és TSS, mekkora lehet a súlyos kórkép kifejlődésé-

nek a valószínűsége. A statisztikákban szereplő esetek java részt az intenzív terápiás osztályokról származik, ahol – dacára Semmelweis diadalának – korántsem megy ritkaság számba, a cardiovascularis esetek után a septicus betegek „pacientúrájuk” második legnépesebb csoportját alkotják (35). A hivatalosan nyilvántartottakat meghaladó gyakoriságra utal viszont, hogy a boncteremben egyáltalán nem számít ritka mellékletnek, a kórlapjuk szerint egyéb – nem infekciós, ezért bakteriológiailag nem is vizsgált – belgyógyászati betegség miatt elhunytaknál az élőben észrevétlenül maradt krónikus tályog, a septicus lép.

Az egyes eseteknek, a predispozíciós és epidemiológiai-bakteriológiai tényezőiknek az elemzése; a sporadikusnál jóval ritkább csoportos előfordulások kísérőjelenségei, időbeli lefolyásuk, számos tanulsággal szolgálnak. Rámutatnak arra, hogy a TSS-morbiditás alakulásában a kórokozó populációk (fertőző- és ellenálló képességét, elterjedtségét illető) módosulása mellett nem elhanyagolható szerepet játszik a befogadó szervezet, a humán természetes védelem megváltozása (6, 9, 16). Tükröződik ez egyrészt a közös etiopatogenezisű kórképek meglehetősen gazdag spektrumában. Vonatkozik ugyanakkor az egyéni immunkompetencia (különbélen úton szerzett) időleges, vagy tartós defektusaira építve, mint a több generáción át elmaradt természetes átfertőződés következtében hiányzó tömeges védelemre.

A modern civilizációnak a természeti környezet megváltoztatását eredményező durva beavatkozásai nemcsak a savas esők, szökőárok, pusztuló esőerdők stb. képében bosszúlják meg magukat. Túlzás nélkül állítható, hogy azt is részben ennek köszönhetjük, hogy az aszepszis, antiszepszis másfél évszázada tartó, látványos eredményekben bővelkedő története a XX. század utolsó évtizedeiben megtorpanásokkal terhes, és az új évezred küszöbére érkezve sem látni a végét (8). A septicus shocknak az elmúlt évtizedekben a növekvő morbiditás mellett alig (ha egyáltalán) csökkenő mortalitása – az USA-ban a halál-oki statisztika rangos tizedik helyére rukkolt elő (21) – jelzés arról, hogy az antibiotikumok, kemoterapeutikumok nyújtotta hamis biztonságérzet nem várt gyümölcsöt hozott.

Az ijesztő jelenség kapcsán nehezen kerülhető meg a kérdés, vajon nem lenne-e szükség az elsődleges sebellenléttel kapcsolatos dogmák (tisztítás, kémiai fertőtlenítés, tetanusprofilaxis) felülvizsgálatára? Egyfelől egyre nyilvánvalóbb az antibiotikumok környezetszennyezéssel és visszaélésekkel kapcsolatos fenntartások jogossága. Felmerült azonban, hogy a gennykeltő inokulációjának gyanúja – legalábbis igazoltan invazív törzsek jelenlétében (adott helyszínhez vagy beavatkozáshoz köthető TSS-megbetegedés), és a veszélyeztetettek meghatározott predisponáló tényezőinek egyidejű fennállásakor – elégséges, racionális indoka lehetne egy preventív, széles spektrumú antibiotikus kúrának (15). Az egyéni hajlam vonatkozásában talán már a közeli jövőben gyakorlati jelentőséget is kaphatnak azok a genetikai megfigyelések, amelyek szerint a TNF-alfa, vagy bi-

zonyos, a TNF-promoterek termelését, ill. a baktérium felismerését biztosító receptorokat kódoló gének mutációja mutatható ki a fertőzésre súlyos septicus shockkal reagáló betegeknél (21).

Vitán felül áll viszont, hogy az elsőként ellátó orvosnak nemcsak tisztában kell lennie a tünetegyüttes kockázatával, de gondoskodnia kell a szoros ellenőrzésről is a veszélyeztetett periódusban. Ez a beteg, ill. gondozójának kimerítő tájékoztatását jelenti az esetleges szövődmények jellege, felismerésük lehetőségei, és a teendők felől. Ha pedig az AIDS, az Ebola, a többi új, vagy újonnan feltámadt veszedelem kevés lenne hozzá, a legrégebben ismert „banális” kórokozóink manapság erősödni látszó fenyegetése arra is figyelmeztet, hogy igencsak időszerű a rangjavesztett infektológiai szemléletet, és elővigyázatosságot visszaállítani a fontosságához méltó előkelő helyre.

Köszönetnyilvánítás: Az, hogy a téma felkeltette a patológus szerző érdeklődését, a véletlennek, pontosabban egy végül is szerencsés kimenetelű balesetnek köszönhető. Azért azonban, hogy a személyes tapasztalásból gyászjelentés helyett ez a közlemény születhetett, az Újpesti Károlyi Sándor Kórház Intenzív Terápiás és Traumatológiai Osztályának munkatársait illeti köszönet. A dolgozat elkészítését értékes tanácsaival segítette prof. dr. Péntes István és dr. Slavei Krisztina.

IRODALOM: 1. Andrews, M. M., Parent, E. M., Barry, M. és mtsai.: Recurrent nonmenstrual toxic shock syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1470-1479. – 2. Baxter, F., McChesney, J.: Severe group A streptococcal infection and streptococcal shock syndrome. *Canad. J. Anesth.* 2000, 47, 1129-1140. – 3. Ben-Abraham, R., Keller, N., Vered, R. és mtsai.: Invasive Group A streptococcal infections in a large tertiary center: epidemiology, characteristics and outcome. *Infection*, 2002, 30, 81-85. – 4. Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F. és mtsai.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 699-709. – 5. Bilton, B. D., Zibari, G. B., McMillan, R. W. és mtsai.: Aggressive surgical management of necrotising fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am. Surg.*, 1998, 64, 397-400. – 6. Chambers, H. F.: The changing epidemiology of staphylococcus aureus? *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, 178-182. – 7. Cone, L. A., Woodard, D. R., Schillevert, P. M. és mtsai.: Clinical and bacteriological observations of a toxic-shock-like syndrome due to streptococcus pyogenes infection. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 146-149. – 8. Crowther, M. A., Marshall, J. C.: Continuing challenges of sepsis research. *JAMA*, 2001, 286, 1894-1896. – 9. Cunningham, M. W.: Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, 13, 470-511. – 10. Davies, H. D., McGeer, A., Schwartz, B. és mtsai.: Invasive group A streptococcal infections in Ontario Canada. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 547-554. – 11. Esmon, C. T.: A myriad of responses. *Lancet*, 2001, 358, (Suppl.) s61. – 12. Fast, D. J., Schievert, P. M., Nelson, R. D.: Toxic shock syndrome-associated streptococcal and staphylococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect. Immunol.*, 1989, 57, 291-294. – 13. Fraser, J., Arcus, V., Kong, P. és mtsai.: Superantigens – powerful modifiers of the immune system. *Mol. Med. Today*, 2000, 6, 125-132. – 14. Heitmann, C., Pelzer, M., Bickert és mtsai.: Chirurgisches Konzept und Ergebnisse bei nekrotisierender Fasciitis. *Chirurg*, 2001, 72, 168-173. – 15. Invasive group A streptococcal infections. *Correspondance. N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 513-514. – 16. Kaplan, E. I., Wotton, J. T., Johnson, D. R.: Dynamic epidemiology of group A streptococcal serotypes associated with pharyngitis. *Lancet*, 2001, 358, 1334-1337. – 17. Kaul, R., McGeer, A., Low, D. E. és mtsai.: Population-based surveillance for group-A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators and microbiologic analyses of seventy-seven cases. *Onta-*

rio Group A Streptococcal study. *Am. J. Med.*, 1997, 103, 18-24. – 18. Keller, M. A., Stiehm, E. R.: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, 13, 602-614. – 19. Landry, D. W., Oliver, J. A.: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 588-594. – 20. Manders S. M.: Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J. Am. Acad. Derm.*, 1998, 39, 383-398. – 21. Martin, G. S.: Current management strategies for severe sepsis and septic shock. Disclosure. Medscape Conference Coverage. Chest. 67th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians, 2001. – 22. Mathay, M. A.: Severe sepsis – A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. Editorial. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 759-762. – 23. McCorminck, J. K., Yarwood, J. M., Schlievert, P. M.: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2001, 55, 77-104. – 24. Michie, C., Scott A., Cheesborough J. és mtsai: Streptococcal toxic-shock-like syndrome: evidence of superantigen activity and its effects on T lymphocyte subsets in vivo. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 98, 140-144. – 25. Muller-Alouf, E., Carnoy, C., Simont, A. és mtsai: Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon*, 2001, 39, 1691-1701. – 26. Nagy E. (szerk.): Klinikai mikrobiológiai esetismertetések. *Medicina Rt.*, Budapest, 2001. – 27. Papageoriou, A. C., Acharya, K. R.: Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol.*, 2000, 8, 369-375. – 28. Odom, S. R., Stallard, J. D., Pacheco, H.O. és mtsai: Postoperative staphylococcal toxic shock syndrome due to preexisting staphylococcal infection: case report and review of the literature. *Am. Surg.*, 2001, 67, 745-747. – 29. Péntes I. (szerk.): Anesztéziológia és intenzív terápia. *Medicina Rt.*, Budapest, 2000. – 30. Regev, A., Weinberger, M., Fishman, M. és mtsai: Necrotizing fasciitis caused by staphylococcus aureus. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 17, 101-103. – 31. Reid, S. D., Green, M. D., Buss, J. K. és mtsai: Multilocus analysis of extracellular putative virulence proteins made

by group A streptococcus: population genetic, human serobiologic response, and gene transcription. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2001, 13, 755-757. – 32. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S. és mtsai: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1368-1377. – 33. Rosen, P., Borkin, R. (szerk.): Emergency medicine. Concepts and clinical practice. Mosby-Year Book Inc., 1998. – 34. Schlievert, P. M.: Role of superantigens in human disease. *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 997-1002. – 35. Sipos J.: A sepsis patológiája. *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 2001, VIII, 49-55. – 36. Somorácz Gy., Eigemann É., Györök J. és mtsai: Invazív streptococcus pyogenes okozta kórházi járvány tanulságai. *Kórház*, 1996, III, 37-29. – 37. Stevens, D. L.: Invasive streptococcus A infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 2-13. – 38. Stevens, D. L.: Editorial reponse: Rationale for the use of intravenous gamma globulin in the treatment of streptococcal shock syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 639-641. – 39. Stevens, D. L.: The flesh-eating bacterium. What's next? *J. Infect. Dis.*, 1999, 179 (suppl) 366-374. – 40. Szalka A., Ludwig, E.: Streptococcus okozta toxikus sokk-szindróma. *LAM* 1999, 9, 268-272. – 41. Todd, J., Fishaut, M., Kapral, F. és mtsai: Toxic shock-syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet*, 1978, 2, 1116-1118. – 42. Tracey, K. J., Cerami, K. A.: Tumor necrosis factor: an updated review of its biology. *Crit. Care. Med.*, 1993, (Suppl. 10), S414-422. – 43. Werdan, K.: Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther. Apher.*, 2001, 5, 115-122. – 44. *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA*, 1993, 269, 390-391.

(Gábor Zsuzsa dr., Budapest, Frankel Leó u. 21–23. 1023
e-mail: gezse@mail.enternet.hu)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levél cím: 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



Márkaboljtjaink

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 könyvkiadó pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2-26.

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

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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 kaspázkaszkádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegesség 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

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 információsüksége 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 az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 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 hyperinsulinaemia, az inzulinszerű növekedési faktor-I, inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-1, a nemi hormont kötő globulin vizsgálata a prepubertáskorú és pubertáskorú leányoknál, akiknél praematurus adrenarche lépett fel

Ságodi László dr.¹, Barkai László dr.², Tombácz Adrienn dr.³ és Vámosi Ildikó dr.⁴

Borsod-A.-Z Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Gyermekegészségügyi Továbbképző Intézet,

III. Csecsemő- és Gyermekosztály, Miskolc (osztályvezető főorvos: Sólyom Enikő dr.)¹

IV. Csecsemő- és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Barkai László dr.)²

Heves Megyei Markhot Ferenc Kórház Izotópdiaosztály, Eger

(osztályvezető főorvos: Tombácz Adrienn dr.)³

Klinikai Laboratórium (oszt. vez. főorvos: Vámosi Ildikó dr.)⁴

Praematurus adrenarche áll fenn, ha a pubarche leányoknál a 8. életév, fiúknál a 9. életév előtt lép fel. Leányoknál a pubarchét okozó praematurus adrenarchét éveken keresztül úgy vették figyelembe, mint a pubertás fejlődésének normális variánsát. Újabb kiderült, hogy a korai pubarche egy gyermekkori markernek tekinthető, amely endokrin és metabolikus rendellenességek megnövekedett kockázatára utal. Az érintett leányoknál a korai adrenarche hyperinsulinaemiával és serdülőkorban funkcionális petefészkek hyperandrogenizmussal kapcsolódik. A szerzők vizsgálták az IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3, SHBG szérumszintet, valamint az orális cukorterhelés alatti inzulinszinteket azon 34 leányon, akiknél korai adrenarche lépett fel, valamint az életkor és a testtömegindex szerint illesztett 38 kontrollon. Az érintett leányokat prepubertáskorú és pubertáskorú alcsoportra osztották. Megállapították, hogy az érintett betegek egy részénél a hyperinsulinaemia, a csökkent IGFBP-1 és az emelkedett IGF-I szérumszintek már jelen lehetnek a pubertás fejlődése előtt. A pubertás csoportban a hyperinsulinaemia, a csökkent IGFBP-1 és az emelkedett IGF-I mellett detektálták az SHBG-szint csökkenését is. A szerzők szerint ezek a laboratóriumi paraméterek előre jelezhetik a későbbi életkorban várható endokrinológiai és anyagcsere-elváltozásokat. Korrelációs vizsgálataik alátámasztják azt a hipotézist, hogy az inzulin/IGF-rendszer szerepet játszik a korai adrenarche hyperandrogenismus patogenezisében, valamint a későbbi hormonális és anyagcsere-elváltozásokban.

Kulcsszavak: praematurus adrenarche, praematurus pubarche, hyperinsulinaemia, hyperandrogenismus

Investigation of hyperinsulinaemia, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-1, sex hormone binding-globulin in prepubertal girls and in pubertal girls with a history of premature adrenarche. Precocious adrenarche is defined as the development of pubic hair before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. Pubarche caused premature adrenarche in girls has been considered as a normal variant of pubertal development for years. Recently, it is cleared that premature pubarche can be considered as a marker of increased risk for endocrine and metabolic abnormalities. Precocious adrenarche in affected girls is associated with hyperinsulinaemia and functional ovarian hyperandrogenism during puberty. Authors investigated serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3), sex hormone binding-globulin (SHBG) and levels of insulin during oral glucose tolerance test in 34 girls with premature adrenarche in 38 age- and BMI-matched healthy controls. Affected girls were assigned into prepubertal and pubertal subgroups. It has been shown that hyperinsulinaemia, decrease in IGFBP-1 and increase IGF-I levels may be present in some affected prepubertal patients. In the pubertal group, in addition to hyperinsulinaemia, decreased IGFBP-1 and increased IGF-I levels an attenuated SHBG level was observed. According to the authors, these laboratory parameters may predict endocrine and metabolic abnormalities in later life. The observed correlations support the hypothesis that insulin / IGF system plays role in the pathogenesis of hyperandrogenism in premature adrenarche and in later hormonal and metabolic changes.

Key words: premature adrenarche, premature pubarche, hyperinsulinaemia, hyperandrogenism

A pubarche a fanszőrzet megjelenését jelenti, melyet a hónaljshőrzet fellépése kísér. Ez a folyamat korainak tekinthető, ha a leányoknál a 8. életév előtt, fiúknál a 9. életév előtt lép fel (15). A korai pubarchét leggyakrabban a mellékvese korai érése a praematurus adrenarche okozza. Az elváltozás sokkal gyakrabban érinti a leányokat, mint a fiúkat (10:1 arányban). A mellékvese eredetű androgén-túltermelés oka a praematurus adrenarchében jelenleg tisztázatlan. Az androgének korai mérsékelt termelésének jelentkezése a növekedés, a csontérés kismértékű felgyorsulását okozza, de a végső testmagasságot nem csökkenti, nem zavarja a gonadarche fellépését (2, 6). Kizárásos alapon diagnosztizált praematurus adrenarche esetét, melyet korai fanszőrösödés kísér, korábban úgy tekintettük, mint a pubertás normális variánsát. Az utóbbi évek vizsgálatai amellezt szólnak, hogy a leányok korai fanszőrösödése egy gyermekkori markernek tekinthető, amely poliendokrin és metabolikus rendellenességek megnövekedett kockázatára utal (12, 14, 18, 24).

A funkcionális ovarialis hyperandrogenismus, hyperinsulinaemia gyakrabban fordul elő azon serdülő leányoknál, akiknél praematurus pubarche szerepel az anamnézisben (6). A hyperinsulinaemia összekapcsolódik az inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) szérumszintjének növekedésével, az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 1 (IGFBP-1) és a nemi hormon kötő globulin (SHBG) szérumszintjének csökkenésével (9, 27, 29). A késői serdülőkor-tól gyakori a következményes hyperandrogenismus, anovulációs vérzészavar, PCOS (polycystás ovarium szindróma), dyslipidaemia (5, 8, 11, 20). Az életkor előrehaladásával a cardiovascularis betegségek, metabolikus rendellenességek száma nagyobb mértékben növekedik a korai adrenarchés betegek körében, mint az egészséges női populációban (7, 8).

Miután az inzulinrezisztencia, valamint az IGF-I, IGFBP-1, SHBG szérumszintjének változásai néha már a gyermekkorban vagy a serdülőkorban felismerhetők, ezért ezek vizsgálata a korai adrenarchés betegeknek felhívhatja a figyelmet a várható endokrin és metabolikus rendellenességekre (9,22). Célnk, hogy identifikáljuk a potenciális kockázati állapotokat azon leányoknál, akiknél praematurus pubarche lépett fel.

Betegek és módszerek

34 endocrinopathia nélküli leány adatairól számolunk be, akiknél praematurus adrenarche okozta korai pubarche lépett fel. A betegeket két alcsoportba osztottuk. Az egyik alcsoportba a prepubertáskorú (emlő fejlődése Tanner után B₁) praematurus pubarchés leányok (n = 18), a másik alcsoportba a serdülőkorú leányok tartoztak (emlő fej-

Rövidítések: IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor-I; IGFBP = inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje; SHBG = nemi hormon kötő fehérje; PCOS = polycystás ovarium szindróma; BMI = testtömegindex; OGTT = orális glukóztétel; SZAI = szabad androgén index; DHEA-s = dehidroandroszteron-szulfát

lődése Tanner után B₃), akiknél praematurus pubarche szerepel az anamnézisben (n = 16). Az adatokat összehasonlítottuk a hasonló korú és fejlettségű, valamint azonos testtömegindexű (BMI) és anyagcsere szempontból egészséges leányok adataival (prepubertáskorú kontrollok n = 18; serdülőkorú kontrollok n = 20). Prepubertáskorú betegek és a prepubertáskorú életkor és testtömegindex (BMI) szerinti kontrollok életkor, csontkor, BMI, születési súly adatait az 1. táblázatban tüntettük fel. A pubertáskorú betegek és pubertáskorú életkor és BMI szerinti illesztett kontrollok életkor, csontkor, BMI és a születési súly adatait a 2. táblázatban tüntettük fel. A csontkor meghatározására Tanner-Whitehouse-módszert alkalmaztuk (TW2-RUS). Az auxológiai értékeket átlag + SD-ban adjuk meg.

1. táblázat: A prepubertáskorú betegek és kontrollok életkor, csontkor, testtömegindex, születési súly adatai (átlag ± SD)

	Prepubertáskorú betegek (n = 18)	Kontrollcsoport (n = 18)
Életkor (év)	6,6 ± 0,7	6,8 ± 1,0
Csontkor (év)	7,2 ± 0,4	7,0 ± 0,3
BMI (kg/m ²)	17,4 ± 4,1	16,6 ± 1,8
Születési súly (g)	2979,4 ± 629,8	2897,2 ± 563,1

2. táblázat: A pubertáskorú betegek és kontrollok életkor, csontkor, testtömegindex, születési súly adatai (átlag ± SD)

	Pubertáskorú betegek (n = 16)	Kontrollcsoport (n = 20)
Életkor (év)	15,6 ± 1,4	15,2 ± 2,3
Csontkor (év)	15,8 ± 1,2	15,5 ± 0,4
BMI (kg/m ²)	21,8 ± 3,3	20,0 ± 3,4
Születési súly (g)	2698 ± 407,0	2865,0 ± 509,2

A 17-OHP (17-hidroxiprogoszteron) szűrőpapírra száritott vérépnyéből, valamint a szérumból történt meghatározása alapján a 21-hidroxiláz-hiányt kizártuk. ACTH terhelést követő 17-OHP, DHEA-S-meghatározást csak abban az esetben tartottuk szükségesnek, ha a csontkor 1 évvel meghaladta a kronológiai kort és a virilisatio legkisebb jelét észleltük, valamint a szérumandrogének kifejezett emelkedést mutattak. Virilizáló mellékvese- vagy gonádumort, iatrogén androgénhatást minden esetben kizártuk. A szérum-IGF-I, -IGFBP-1, -IGFBP-3, -SHBG, -tesztoszteron és a -DHEA-S meghatározása reggeli éhgyomri vérmintából történt. A szabad androgén index (SZAI) kiszámítása a következő képlet segítségével történt: [tesztoszteron (nmol/l) × 100/SHBG (nmol/l)].

Valamennyi betegnél orális cukorterhelést (OGTT) végeztünk. Az OGTT-vizsgálatokat 1,75 gramm/kg glukózmennyiséggel, maximum 50 grammal végeztük. Vérvételek a 0., 30., 60., 90., 120., 150., 180. percen történtek. A vércukor meghatározása glukóz-oxidációs módszerrel, a széruminzulin meghatározása Elisa-módszerrel történt. Σ glukóz értéke egyenlő az OGTT összes glukóztartalmának mennyiségével, inzulin az összes inzulinok mennyiségével egyenlő. A Σ inzulin/ Σ glukóz arány az OGTT utáni 3 óra alatti inzulin és glukóz összegzett mennyiségének aránya.

A hormon meghatározások: a szérum-IGF-I, -IGFBP-1, -IGFBP-3 mérése a kereskedelemben elérhető RIA (radioimmuno-assay) kitek segítségével történt (Diagnostics Systems Laboratories, Inc.). A szérum-SHBG meghatározáshoz is RIA módszert használtunk. A szérum-DHEA-S és a -tesztoszteron vizsgálata elektrokemilumineszcens immunoassay (ECLIA) módszerrel történt. A méréseket

Roche elecsys 2010-es immunoassay analyser automatával végeztük.

A csoportok összehasonlítására a Wilcoxon-tesztet alkalmaztuk, az eredményeket a medián és a 95% konfidenciaintervallum megadásával jellemeztük. A p-értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak. A praematurus adrenarche, hyperinsulinaemia, hyperandrogenismus közötti összefüggéseket lineáris regressziós analízissel vizsgáltuk.

Eredmények

Az orális cukorterhelés (OGTT) során észlelt vércukorértékeket az 3. és 4. táblázatban tüntettük fel. A 3. táblázat a prepubertáskorú betegek és az egészséges kontrollok vércukorértékeit mutatja. A 4. táblázatban a pubertáskorú betegek és az egészséges kontrollok OGTT során észlelt vércukorértékeit tüntettük fel. Az OGTT alatt kapott vércukorértékek egyik betegcsoportban sem mutattak eltérést a kontrollcsoporthoz képest. Egy pubertásban lévő betegnél találtunk csökkent glukóztoleranciát (szérumglukóz a 120. percben $8,4 \text{ mmol/l}$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok Σ inzulin/ Σ glukóz aránya között sem a prepubertáskorban, sem a pubertáskorban. Bár inzulinrezisztenciát nem tudtunk igazolni az alcsoportokban, de hyperinsulinaemiát a prepubertáskorú betegek között 6 esetben, a pubertáskorú betegek között pedig 3 esetben találtunk. A kontrollcsoportok 95%-os konfidenciaintervallumát meghaladó szérum-inzulin-értékeket vetjük kórosaknak.

A prepubertáskorú betegek szérum-DHEA-S-értéke: $2,9 \pm 1,7 \text{ } \mu\text{mol/l}$, a kontrollcsoportban $1,28 \pm 0,7 \text{ } \mu\text{mol/l}$; a szérumtesztoszteron-érték: $0,75 \pm 0,32 \text{ nmol/l}$, a kontrollcsoportban $0,35 \pm 0,2 \text{ nmol/l}$. A pubertáskorú betegek szérum-DHEA-S-értéke: $7,3 \pm 3,3 \text{ } \mu\text{mol/l}$, a kontrolloké $3,8 \pm 1,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$; a szérumtesztoszteron-érték: $2,3 \pm 1,24 \text{ nmol/l}$, a kontrolloké $1,0 \pm 0,7 \text{ nmol/l}$. A prepubertáskorú betegeknek a mért androgének (DHEA-S, tesztoszteron) szintjei a kronológiai korhoz képest emelkedettek voltak, de megfeleltek a fanszörzet Tanner beosztás szerinti stádiumának. A pubertáskorú betegeknek a tesztoszteron-

szintek a kontrollokéhoz viszonyítva szignifikánsan magasabbak voltak ($p < 0,001$).

A prepubertáskorú betegeknek a szabad androgén index $1,3 \pm 81,0$, a kontrollcsoportnál $0,50,1$; a pubertáskorú betegeknek $8,4 \pm 10,7$, a kontrollcsoportnál $1,6 \pm 0,3$.

Az 5. és a 6. táblázatban foglaltuk össze a prepubertáskorú és a pubertáskorú praematurus adrenarchés betegek, valamint kontrolljaik IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 és SHBG szérumszintjeit. Feltüntetjük a prepubertáskorú betegekben és kontrolljaikban mért értékek, valamint a pubertáskorú betegekben és kontrolljaikban mért értékek közötti különbség szignifikanciáját.

A szérum-IGF-I-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a prepubertáskorú érintett betegek csoportjában, mint az egészséges kontrollokban ($p = 0,0002$). A pubertáskorú betegek és kontrollok között is szignifikáns különbség van ($p = 0,0311$). A szérum-IGFBP-1-szintek között erős szignifikáns különbség van mind a prepubertáskorú betegek és kontrollok között, mind a pubertáskorú betegek és kontrollok között. A betegeknek kifejezetten csökkentek a szérum-IGFBP-1-szintek. A szérum-IGFBP-3 szintek a prepubertásban és a pubertásban lévő betegekben egyaránt szignifikáns emelkedést mutattak a kontrollokéhoz viszonyítva. A prepubertáskorú betegek és kontrollok között nem találtunk szignifikáns különbséget a szérum-SHBG-szinteknél. A pubertáskorú betegeknek viszont a szérum-SHBG szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrolloknál.

Prepubertásban az érintett betegeknek pozitív korrelációt találtunk a szérum-IGF-I-értékek és a szabad androgén indexek között (1. ábra). A pubertáskorú betegek szérum-IGF-I-értéke és a szabad androgén indexe között összefüggés nem volt kimutatható.

Vizsgáltuk még a pubertásban lévő érintett betegeknek a szérum-IGFBP-1-szint és a maximális inzulin-szükséglet (az OGTT alatti stimulált maximális inzulin-érték) közötti kapcsolatot (2. ábra). Az összefüggés szignifikáns és negatív. A prepubertáskorban az érintett betegeknek a szérum-IGFBP-1-szint és a maximális inzulin-szükséglet között szintén szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($n = 18$, $r = -0,49$, $p < 0,05$).

3. táblázat: A prepubertáskorú betegek és kontrollok OGTT alatti vércukorértékei (mmol/l) (medián, 95% CI)

Csoportok	Vérvételek időpontja (perc)						
	0.	30.	60.	90.	120.	150.	180.
PA betegek (n = 18)	4,1 (3,9–4,2)	6,4 (5,8–6,7)	5,4 (4,6–6,1)	4,9 (4,4–5,5)	4,7 (4,4–5,4)	4,4 (4,1–4,8)	3,9 (3,6–4,4)
Kontroll (n = 18)	4,2 (4,6–3,8)	7,1 (8,2–5,9)	6,3 (7,2–5,1)	5,9 (6,8–5,0)	5,3 (6,3–4,8)	5,0 (5,7–4,6)	4,8 (5,2–4,4)

PA = praematurus adrenarchés betegek

4. táblázat: A pubertáskorú betegek és kontrollok OGTT alatti vércukorértékei (mmol/l) (medián, 95% CI)

Csoportok	Vérvételek időpontja (perc)						
	0.	30.	60.	90.	120.	150.	180.
PA betegek (n = 16)	4,4 (4,2–4,5)	6,1 (5,8–7,0)	6,9 (6,0–7,9)	5,8 (4,9–6,9)	4,9 (4,4–6,0)	4,2 (3,6–4,9)	4,0 (3,7–4,4)
Kontroll (n = 20)	4,3 (4,6–4,1)	7,1 (8,2–5,9)	6,0 (7,0–5,0)	5,9 (6,8–5,0)	5,3 (6,3–4,8)	5,0 (5,7–4,6)	4,8 (5,2–4,4)

PA = praematurus adrenarchés betegek

5. táblázat: Az IGF-I és a kötőfehérjék szintjei a prepubertás korú PA- és kontrollcsoportban (medián, 95% CI)

	PA-csoport (n = 18)	Kontroll (n = 18)	Szignifikancia
IGF-I (ng/ml)	414,1 (385,1–679,2)	180,3 (40,7–298,5)	p = 0,0002
IGFBP-1 (ng/ml)	42,6 (26,8–102,6)	98,2 (67,4–145,3)	p = 0,0001
IGFBP-3 (ng/ml)	5364 (5032–5687)	3898 (3585–4621)	p = 0,0052
SHBG (nmol/l)	75,7 (52,1–100,2)	81,1 (51,3–103,4)	n.s.

PA = praematurus adrenarché; n.s. = nem szignifikáns

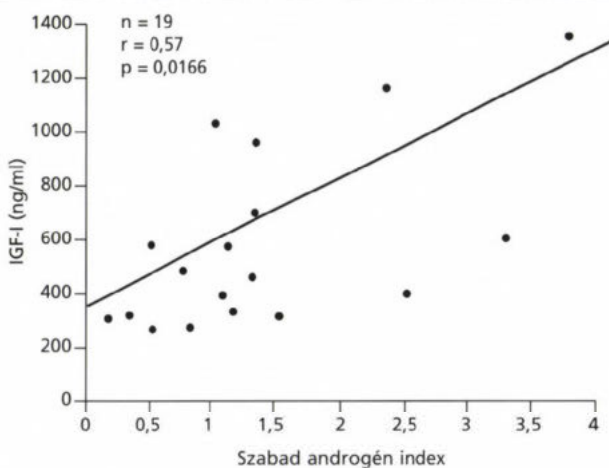
6. táblázat: Az IGF-I és a kötőfehérjék szintjei a pubertás korú PA- és kontrollcsoportban (medián, 95% CI)

	PA-csoport (n = 16)	Kontroll (n = 20)	Szignifikancia
IGF-I (ng/ml)	615,8 (582,2–1044,4)	402,1 (303,3–508,7)	p = 0,0311
IGFBP-1 (ng/ml)	11,2 (8,3–32,0)	45,9 (38,3–66,2)	p = 0,0001
IGFBP-3 (ng/ml)	6049 (5886–7163)	4839 (4300–5001)	p = 0,0036
SHBG (nmol/l)	40,05 (29,1–46,4)	54,8 (39,4–58,3)	p = 0,05

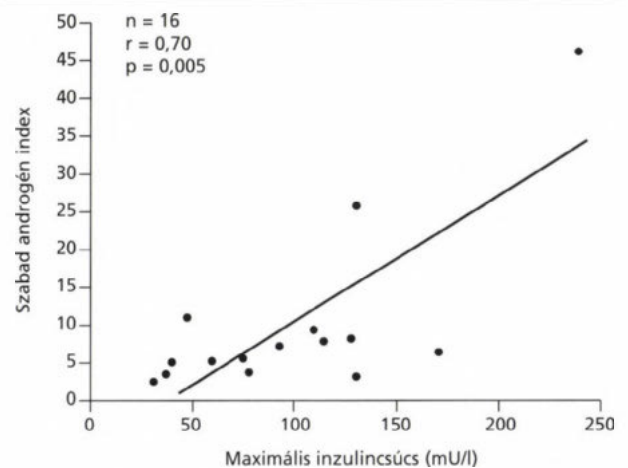
PA = praematurus adrenarché

A 3. ábrán mutatjuk be a szabad androgén index és a maximális inzulin csúcs közötti pozitív, szignifikáns korrelációt a pubertás korú betegcsoportban. A

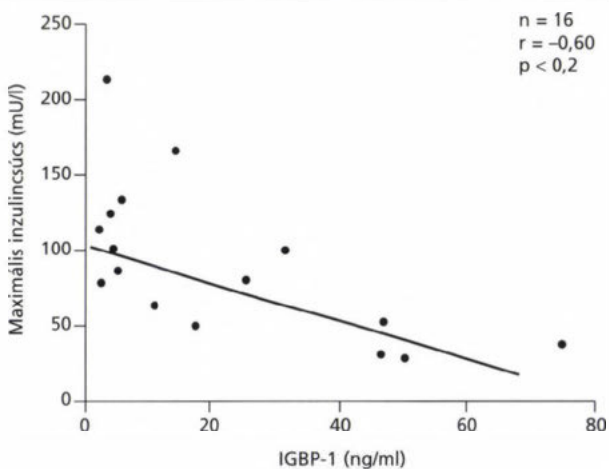
prepubertás korú érintett betegeknél ez az összefüggés nem volt szignifikáns. A SHBG-értékek és a maximális inzulinértékek között negatív szignifikáns



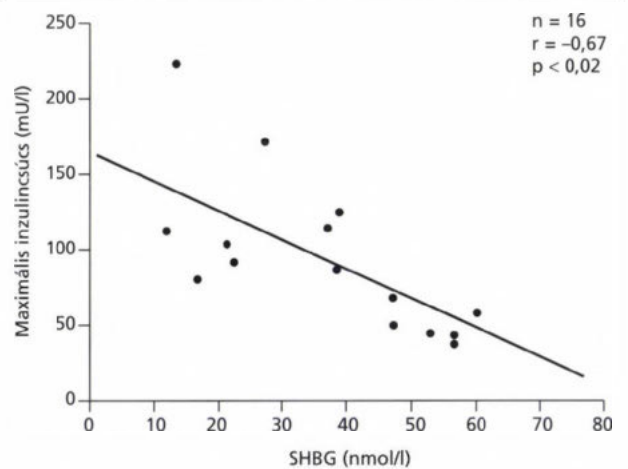
1. ábra: A szérumban IGF-I-szint és a szabad androgén index közötti összefüggés prepubertás korú betegeknél



3. ábra: A szabad androgén index és a maximális inzulinértékek közötti összefüggés pubertás korú betegeknél



2. ábra: A szérumban IGF-BP-1- és a maximális inzulinértékek közötti összefüggés pubertás korú betegeknél



4. ábra: A szérumban SHBG- és maximális inzulinértékek közötti összefüggés pubertás korú betegeknél

korrelációt találtunk (4. ábra). A szérumszint-IGFBP-1 és a SzAI között negatív korrelációt csak a prepubertás-korú betegeknel találtunk ($r = -0,36$, $p < 0,03$).

Megbeszélés

Korai adrenarche okozta praematurus pubarchéról akkor beszélünk, ha a fanszőrzet vagy a hónaljszőrzet, vagy mindkettő, leányoknál a 8. életév, fiúknál a 9. életév előtt lép fel a pubertás egyéb jelei és virilisatio nélkül. A növekedés sebessége felgyorsulhat, a csontérés is enyhén előrehaladott lehet, mely korrelál a hosszkorral. A végmagasságot azonban a korai adrenarche nem csökkenti. A diagnózis a hyperandrogenismus különböző formáinak kizárásán alapszik (pubertas praecox, késői megjelenésű (late onset) adrenogenitalis szindróma, virilizáló tumorkok, Cushing-szindróma) (14, 18, 30). A definitív diagnózis után kezelés nem jön szóba, de a betegek hosszú távú követése szükséges.

A legújabb adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy azon leányoknál, akiknél korai adrenarche szerepel az anamnézisben, a polycystás ovarium szindróma (PCOS) és szövődményeinek fokozott kockázata áll fenn a serdülőkorban vagy a későbbi életkorban (4, 10, 11, 20). A korai adrenarchét gyakran követi hyperinsulinaemia és a petefészek hyperandrogenismusa, melyek jól kimutathatók a serdülő leányoknál (32, 35). A standardizált OGTT után észlelt magasabb inzulin válaszok nemcsak serdülőkorban, hanem már fiataloknál is kimutathatók néhány praematurus adrenarchés gyermeknél, főleg azoknál, akiknél „catch up” növekedés (pótló növekedés) lépett fel postnatalisan az intrauterin növekedés retardációját követően (7, 8, 23). A hyperinsulinaemia mellett a szérumszint-IGF-I-szint emelkedése is hozzájárul a pótló növekedéshez. A serdülőkorú betegeknel az inzulinrezisztenciát javító terápia hasznossága is alátámasztja az inzulinrezisztencia kulcsszerepét az endokrinológiai-anyagcsereelváltozások patomechanizmusában, melybe beletartoznak a csökkent szérumszint-IGFBP-1- és SHBG- és az emelkedett szérumszint-IGF-I-szintek (13, 31, 36).

Az inzulin részt vesz a májban az SHBG- és az IGFBP-1-termelés szabályozásában (27, 28). Az SHBG szabályozza a célszövetekben az odaszállított szteroidhormonokhoz való hozzáférést. A pubertás alatt az SHBG-szint fiziológias csökkenése kifejezettebb a praematurus adrenarchés leányoknál, ha fennáll a funkcionális petefészek-hyperandrogenismus kifejlődésének kockázata (20, 22).

Vizsgálataink során a pubertáskorú betegeknel a szérumszint-SHBG-szintek és a maximális inzulincsúcsértékek között negatív és szignifikáns korrelációt találtunk. Ez a korreláció nem állt fenn a prepubertáskorú betegeknel. A hyperinsulinaemia gátolja az IGFBP-1 termelését a májban. Az IGFBP-1-szintjének csökkenése növeli a biológiailag hozzáférhető IGF-I és az inzulin koncentrációját (33). Az utóbbi két szubsztrá-

tum stimulálja a mellékvese és a petefészek androgén bioszintézisét, mind a praematurus adrenarche, mind a PCOS esetében (21). Ezen hipotézist alátámasztja a *Silfer és mtsai* által kimutatott negatív korreláció a szérumszint-IGFBP-1- és IGF-I-szintje között (29). Az IGFBP-3 emelkedése utal a növekedési hormon/IGF rendszer aktivitására, mely hozzájárul az anabolikus folyamatok felgyorsulásához az érintett gyermekeknel.

Bár nem igazolt a hyperinsulinaemia patogenetikai szerepe a praematurus adrenarchében, de tény, hogy a mellékvese korai izolált érése esetében gyakrabban észlelhető emelkedett inzulinválasz az orális cukorterhelések alatt (3, 34). Ez felveti annak lehetőségét, hogy a két elváltozás idővel összekapcsolódik. Több szerző igazolta, hogy a hyperinsulinaemia a 17-hidroxiáz aktivitásának befolyásolása révén stimulálja a mellékvese szteroidgenézisét (17). *Nestler és mtsai* beszámoltak arról, hogy a hyperinsulinaemia stimulálja a P450c17 aktivitását a petefészek szteroidot termelő szövevényében (19). Az inzulin növeli a petefészek thecasejtjeinek az LH-ra (luteinizáló hormon) adott válaszát, valamint az IGF-I-vel együtt növeli a mellékvese szteroidgenézisét és az ACTH-fogékonyságot (2). A hyperinsulinaemia, a szérumszint-IGF-I-szint növekedés, valamint a szérumszint-IGFBP-1- és -SHBG-szint csökkenés kimutatása segíthet felismerni a mellékvesében és a petefészekben zajló szteroidgenézis szabályozásának még látens rendellenességét (28, 29, 36). A hyperinsulinaemia és az IGF-I növeli az androgéntermelést a theca- és az adrenocorticalis sejtekben, így a petefészekbeli androgéntermelés növekedését a mellékvese androgéntúlsúlya kíséri (20, 21). A hyperinsulinaemia stimulálja az adrenalis és az ovarialis citokrómm P450c17 enzim aktivitását (kulcsenzim az androgén-bioszintézisben).

Több szerző igazolta, hogy a korai adrenarche néhány esetben hajlamot jelez a PCOS és szövődményeinek kifejlődésére (11, 25, 29). Mindkét entitásban felvetik az IGF rendszer etiológiai szerepét. Vizsgálataink megerősítették, hogy az IGF-rendszer elváltozásai jelen vannak a pubertáskorú és prepubertáskorú azon betegek körében, akiknél korai adrenarche lépett fel. A prepubertáskorban már kimutatható a szérumszint-IGF-I emelkedése és a -IGFBP-1 csökkenése. Különösen erős szignifikáns különbség van a pubertáskorú betegek és a kontrollok szérumszint-IGFBP-1-szintjei között. Eredményeink alátámasztják azt a tényt, hogy az IGF-rendszer fontos szerepet játszik az endokrin és anyagcsere-elváltozásokban azon leányoknál, akiknél hyperinsulinaemia van, és anamnézisükben praematurus adrenarche szerepel. Korrelációs vizsgálataink során szignifikáns összefüggést találtunk már a prepubertáskorban a szérumszint-IGF-I-szint és a szabad androgén index, valamint a szérumszint-IGFBP-1-szint és a szabad androgén index között.

Feltételezhető, hogy az IGF-rendszer hozzájárul a mellékvese hyperandrogenismusához a korai adrenarche eseteiben. Ezt látszik alátámasztani, hogy pubertáskorú betegeknel a szérumszint-IGFBP-1- és a maximális inzulinértékek között negatív korrelációt, míg a szabad androgén index és a maximális inzulinértékek között pozitív korrelációt találtunk.

Az irodalmi adatok és saját vizsgálataink eredményei megerősítik azon feltételezést, hogy a leányok

korai adrenarcheja és az inzulin/IGF rendszer között valamiféle összefüggés van. Miller és mtsai feltételezik, hogy a szérumban IGF-I trigger szerepet játszik a korai adrenarche fellépésében (16). A korai adrenarche, hyperinsulinaemia, az IGF-rendszer eltérései, a petefészek hyperandrogenismusát összekötő patomechanizmus továbbra is rejtély marad. Azonban a kóros leletek igazolják, hogy a praematurus adrenarche nem benignus állapot, mint korábban gondolták. Ezért szükséges az ilyen betegeket tartósan ellenőrizni. Az endokrinológiai és anyagcsere-kockázatot sajnos nem mindig detektálják a pubertáskorú vagy a fiatal felnőttkorban.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a betegek egy részénél a hyperinsulinaemia, a csökkent szérumban IGF-BP-1-, valamint az emelkedett szérumban IGF-I-szint már prepubertáskorban jelen van. Pubertáskorban az érintett betegek körében a hyperinsulinaemia, a csökkent szérumban IGF-BP-1-, és a csökkent-SHBG-szint kimutatható. Ezek markerként felhasználhatók a későbbi életkorban várható endokrinológiai-anyagcsere-elváltozások szűrésére. Így idejében tisztázható lenne a korai adrenarche egy részéhez társuló veszélyállapot, mely felismerése segítené a későbbi elváltozások fellépésének késleltetésében, a lefolyás lassításában. Mindez hozzájárul az életkilátás javításához. Az egészséges, energiaszegény étrend és a kellő testaktivitást biztosító életmód mellett az inzulinszenzitív terápia (metformin) serdülőkorú alkalmazásával a későbbi állapot valószínűleg megelőzhető az érintett leányoknál (13).

IRODALOM: 1. Balducci, R., Boscherini B., Mangiantini, A. és mtsai: Isolated precocious pubarche: an approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 582-589. – 2. Cara, J. F., Rosenfield, R. L.: Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology*, 1988, 123, 733-739. – 3. Cisternino, M., Radetti G., Tinelli C. és mtsai: High plasma levels of leptin and insulin in girls with true precocious puberty and premature pubarche. *Horm. Res.*, 1998, 50 (suppl 3), 119. Abstract. – 4. Dramusic, V., Goh, V. H. H., Rajan U. és mtsai: Clinical, endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 1997, 10, 125-132. – 5. Dunaif, A., Sorbara, L., Delson és mtsai: Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*, 1993, 42, 462-468. – 6. Ghizzoni, L., Petrucci, L., Vottero, A.: Premature pubarche. *Acta Biomed. Ateneo Parmense*, 2000, 71, 79-82. – 7. Ibanez, L., Potau, N., Chacon, P. és mtsai: Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*, 1998, 41, 1057-1063. – 8. Ibanez, L., de Zegher, F., Potau, N.: Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J. Endocrinol. Invest.*, 1998, 21, 558-566. – 9. Ibanez, L., Potau, N., Zampolli, M. és mtsai: Hyperinsulinaemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 in prepubertal girls and pubertal girls with a history of premature pubarche. *Acta Paediatr.*, 1998, 423 (Suppl.), 148-149. – 10. Ibanez, L., Potau, N., de Zegher, F.: Precocious pubarche in girls may be a marker of a polyendocrinopathy. In: The onset of puberty in perspective. Szerk.: Bourguignon, J. P., Plant, T. M. Elsevier, Amsterdam, 2000, 289-297. old. – 11. Ibanez, L., Potau, N., Marcos, M. V. és mtsai: Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clinical Endocrinology*, 2000, 53, 523-527. – 12. Ibanez, L., DiMartino-Nardi, J., Potau, N. és mtsai: Premature adrenarche - Normal variant or forerunner of adult disease? *Endocrine Reviews*, 2000, 21, 671-696. – 13. Ibanez, L., Valls, C., Potau, N. és mtsai: Sensitizati-

on to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious puberch. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3526-3530. – 14. Kleinstein, J.: Signs of androgenization in young girls: diagnosis and therapy. *Gynaekologie*, 1998, 31, 534-538. – 15. Lee, P. A.: Disorders of puberty. In: *Pediatric Endocrinology*. Szerk.: Lifshitz F. Marcel Dekker, New York, 1996, 187-188. old. – 16. Miller, D., Emans, S. J., Kohane, I.: Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. *J. Adolesc. Health*, 1996, 18, 301-305. – 17. Moghetti, P., Castello, R., Negri, C. és mtsai: Insulin infusion amplifies 17-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17, 20 lyase activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 881-886. – 18. Moran, C., Azziz, R., Carmina, E. és mtsai: 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183, 1468-1474. – 19. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J.: Evidence that hyperinsulinaemia induces dysregulation of P450c17a activity and increases serum free testosterone in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 617-623. – 20. Pang, S.: Hirsutism and polycystic ovary syndrome. In: *Pediatric endocrinology*. Szerk.: Lifshitz, F. Third edition. Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 1996, 235-258. old. – 21. Poretzky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks Z. és mtsai: The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 535-582. – 22. Pugeat, M., Cousin, P., Baret, C. és mtsai: Sex hormone-binding globulin during puberty in normal and hyperandrogenic girls. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2000, 13 (Suppl. 5), 1277-1279. – 23. Reynolds, R. M., Phillips, D. I. W.: Long-term consequences of intrauterine growth retardation. *Horm. Res.* 1998, 49 (Suppl), 28-31. – 24. Rosenfield, R. L.: Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm. Res.*, 1994, 41 (Suppl.), 7-12. – 25. Rosenfield, R. L., Ghai, K., Ehrmann, D. A. és mtsai: Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2000, 13 (Suppl. 5), 1285-1289. – 26. Schmidt, H., Schwarz, H. P.: Premature adrenarche, increased growth velocity and accelerated bone age in male patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 2001, 160, 69-70. – 27. Saitoh, H., Kamoda, T., Nakahara S. és mtsai: Insulin-like growth factor binding protein-1 as a predictor of glucose-stimulated hyperinsulinaemia in prepubertal obese children. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 231-234. – 28. Silfen, M. E., Manibo, A. M., McMahon D. J. és mtsai: Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose the insulin ratio may be a simple and useful measure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 2863-2868. – 29. Silfen, M. E., Manibo, A. M., Ferin, M. és mtsai: Elevated free IGF-1 levels in prepubertal hispanic girls with premature adrenarche: Relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 398-403. – 30. Sólyom, J., Halász, Z., Hosszú, E. és mtsai: Serum and urinary steroids in girls with precocious pubarche and/or hirsutism due to mild 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Horm. Res.*, 1995, 44, 133-141. – 31. Travers, S. H., Labarta, J. I., Gargosky, S. E. és mtsai: Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 1935-1939. – 32. Teixeira, R. J., Silva, V. C., Freitas, J. R. és mtsai: The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2001, 14, 257-265. – 33. Vuguin, P., Linder, B., Rosenfeld, F. G. és mtsai: The roles of insulin sensitivity, insulin-like growth factor I, and IGF-binding protein-1 and -3 in the hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 2037-2042. – 34. Witchel, S. F., Smith, R. R.: Glucocorticoid resistance in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Mol. Genet. Metab.*, 1999, 66, 137-141. – 35. Witchel, S. F., Smith, R., Tomboc, M. és mtsai: Candidate gene analysis in premature puberch and adolescent hyperandrogenism. *Fertil. Steril*, 2001, 75, 724-730. – 36. Wong, W. W., Copeland, K. C., Hergenroeder, A. C. és mtsai: Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor binding proteins are different between white and African American girls. *J. Pediatr.* 1999, 135, 296-300.

(Ságodi László dr., Miskolc, Szentpéteri kapu 76. 3501)

A biomedicinális kutatások etikai szabályozása Magyarországon

Mandl József dr., Medve László dr., Temesi Alfreda dr. és Vizi E. Szilveszter dr.

Egészségügyi Tudományos Tanács (elnök: Sótanyi Péter dr.)

A 2002 évi VI. tv. hirdeti ki Magyarország csatlakozását az Oviedo Egyezményhez. 2002. július 1-én lépett életbe két új miniszteri rendelet: az Egészségügyi törvény felhatalmazása alapján megalkotott 23/2002 (V. 9.) EüM rendelet „az emberen végzett orvostudományi kutatásokról” és a 24/2002 (V. 9.) EüM rendelet „az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról”. E két rendelet együtt az Egészségügyi Tudományos Tanácsról szóló 16/2001 (IV. 28.) EüM rendelettel tartalmazza a Magyarországon folytatott orvosbiológiai kutatások nemzeti szabályozását, az Oviedo Egyezményben lefektetett, és több más direktívában kinyilvánított egységes, nemzetközileg elfogadott etikai elv magyar alkalmazásának gyakorlatát. Így 2002-től az orvosbiológiai kutatások Magyarországon is az Oviedo Egyezményben foglaltak szerint folytathatók. Etikai véleményezésük, ellenőrzésük háromszintű – központi, regionális, intézményi – etikai bizottsági rendszerben történik. Három országos hatáskörű véleményezési és ellenőrzési jogkörrel rendelkező központi etikai bizottság működik az ETT keretein belül: Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság, Humán Reprodukciós Bizottság. Etikai véleményre és etikai ellenőrzésre jogosultak még meghatározott esetekben a regionális etikai bizottságok. Azon kutatóhelyeken, ahol nincs regionális kutatásetikai bizottság, helyi illetékességű intézményi kutatásetikai bizottságot kell létesíteni, amelyek nem jogosultak etikai véleményadásra, feladatuk azonban a helyi etikai ellenőrzés. Ilymódon Magyarországon is megteremtődik az ún. helyes klinikai gyakorlat (good clinical practice = GCP) intézményesített etikai feltételrendszere, és a kor szellemének megfelelően a kutatásban részt vevő személyek védelme. A közlemény röviden áttekinti a kutatásetikai szabályozás legújabb magyarországi fejleményeit, a szabályozás legfontosabb eleveit.

Kulcsszavak: kutatásetika, Oviedo egyezmény, kutatásetikai bizottság, Egészségügyi Tudományos Tanács

Ethical regulation of biomedical research in Hungary. Hungary joined the Oviedo Treaty (a bioethical health agreement signed by EU countries in 1997), as declared by Law Nr. VI in 2002. In July 1 2002 two departmental orders were enacted: departmental order Nr. [23/2002 (V. 9.)] about the biomedical research in humans and departmental order Nr. [24/2002 (V. 9.)] about the human use and clinical trials of investigational products and the adaptation of Good Clinical Practice (GCP). Both were based on the Health Law. The departmental order on the Medical Research Council [(16/2001 (IV. 28.))] together with these two orders contains the national rules of biomedical research performed in Hungary and also the Hungarian adaptation of various, bioethical principles and directives published by EU or other internationally accepted organisations. According to these regulations from 2002 biomedical research in Hungary could be in agreement with the Oviedo Treaty. Ethical approval and supervision can be obtained from research ethical committees of three types: central, regional and local superimposed upon one another. There are three, central, ethical committees within the frames of the Medical Research Council with national responsibility: Scientific and Research Ethical Committee, Clinical Pharmacological Ethical Committee, Human Reproduction Committee. In some cases regional research ethical committees are entitled to hand out ethical approval and ethical supervision. In those research sites, where the regional research ethical committee is not existant a local committee should be organized for the local ethical control of the research investigations and experiments. This way the ethical requirements and clinical practice by the GCP can be performed in clinical research in Hungary with a special respect to the vulnerable persons possibly involved. The paper gives an overview on recent developments and major ethical principles of the Hungarian biomedical research.

Key words: research ethics, Oviedo Treaty, research ethical committee, Medical Research Council

A huszonegyedik század elején az orvosbiológiai kutatások etikai szabályozása alapkövetelménnyé vált. A szabályozás általános egyezményeken, ajánlásokon,

nyilatkozatokon alapul, amelyeket nemzetközi testületek alkotnak, és amelyekhez országok csatlakoznak. A nemzetközi fórumokon kialakított direktívákat követi a nemzeti szabályozás, amely az elfogadott, egységes elvek alkalmazásainak nemzetenként gyakran eltérő, konkrét gyakorlatát alakítja ki.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Alapvető szakmai érdek, hogy a magyar kutatóhelyek, mint eddig, ezután is részt vegyenek nagy nemzetközi multicentrikus gyógyszervizsgálatokban. Ezt elsősorban nagy, multinacionális cégek finanszírozzák. A részvétel feltétele a szakmai alkalmasság mellett a megfelelő jogi környezet. Ez az írás a „megfelelő jogi környezet” kialakításáról szól.

Magyarország csatlakozása az „Oviedoi Egyezmény”-hez

Ez év elején az Országgyűlés törvényben hirdette ki (2002. évi VI. törvény) Magyarország csatlakozását az Európa Tanács „Az emberi lény emberi jogainak és méltóságának a biológia és az orvostudomány alkalmazására tekintettel történő védelméről” szóló, Oviedóban, 1997. április 4-én kelt Egyezményhez, valamint az Egyezménynek „az emberi lény klónozásának tilalmáról” szóló, Párizsban, 1998. január 12-én kelt kiegészítő jegyzőkönyvében foglaltakhoz.

E törvényt hosszú előkészítő munka előzte meg. Az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) 1997 tavaszán javasolta hazánk csatlakozását. Ennek fő állomásai a következők: a Magyar Köztársaság Kormánya a dokumentumokat 1999. május 7-én, az Európa Tanács fennállásának 50. évfordulója alkalmából Budapesten rendezett ünnepi rendezvények keretében írta alá. Az Egyezmény Magyarországon 2002. május 1-jén lépett hatályba.

Az Egyezmény lényege, hogy élő embereken kutatásokra akkor kerülhet sor, ha együttesen fennállnak az alábbi feltételek:

1. Nem létezik az emberen végzett kutatáshoz hasonló hatékonyságú alternatív módszer.
2. A személyt fenyegető esetleges kockázatok nem haladják meg a kutatás lehetséges jótéteményét.
3. A kutatási terv megkapta az illetékes testület jóváhagyását, miután a kutatási terv tudományos helytállóságát független vizsgálatnak vetették alá, beleértve a kutatási cél jelentőségének értékelését, valamint etikai elfogadhatóságának multidiszciplináris vizsgálatát.
4. A magukat kutatásnak alávető személyeket tájékoztatták jogaikról és az őket védelmező törvényben előírt biztosítékokról.
5. A vizsgálatba bevont személyek beleegyezésének megadása kifejezett, célzott, és írásos formában történt. Ez a beleegyezés bármikor szabadon visszavonható.

Élő emberen végzett kutatások tervezésénél, a kutatási protokoll összeállításánál, a kutatás engedélyezésénél, a végrehajtás ellenőrzésénél mindezeket biztosítani kell. Az Egyezmény általános és részletes rendelkezései az egészségügyi ellátással kapcsolatos kötelezettségeken túl részletesen foglalkoznak a tudományos kutatás – beleértve az emberi génállománnyal kapcsolatos kutatásokat is – részletes, kötelező szabályaival.

A csatlakozás megtörtént, de a további feladatok még a szakmailag érintettek körében sem kellően ismertek. Egyre több, új, a bioetika területét érintő felvetés foglalkoztatja a laikus közvéleményt is.

Az élő emberen végzett kutatások szabályozása a második világháború után

Az élő emberen végezhető kutatásokról a második világháború után jelentek meg az Egyesült Nemzetek határozataiban először szabályok. A világháború alatt főként náci koncentrációs táborokban történt – orvosok által elkövetett – szörnyű kutatások megismerése után világossá vált, hogy az élő emberen végzett kutatások szabályozására igen nagy szükség van. A nemzetközi szabályozás első, jelentős dokumentuma az Orvosok Világszövetségének Helsinki Deklarációja, amelyet 1964-ben fogadtak el. Az Orvosok Világszövetsége (WMA) deklarációjának az volt a célja, hogy kifejtsek azokat az etikai alapelveket, amelyek irányt mutatnak mindazok számára, akik embereken történő orvosi kutatásokban vesznek részt. Embereken történő kutatások alatt értendők ma már mindazon nem élő emberen történő kutatások is, amelyeket azonosítható emberi anyagokkal, vagy emberi adatokkal végeznek. Ezen deklarációt több módosítás követte általában tízévenként. Legutóbb 2001-ben a WMA 52. közgyűlésén Edinburghban korszerűsítették a Helsinki Nyilatkozat elveit.

Az orvostudományi kutatások nemzeti szabályozása. A háromszintű etikai bizottsági rendszer kialakítása

Minden nemzetközi és hazai jogszabály, dokumentum a vizsgálatba bevont személyek védelme érdekében kötelezővé teszi a vizsgálati terveknek egy független etikai bizottság által történő felülvizsgálatát. A hazai tapasztalatok folyamatos értékelésével 2002-re alakult ki az etikai bizottságok háromszintű (központi, regionális, helyi kompetenciák és szintek) rendszere Magyarországon.

Országos hatáskörű, központi szint valósul meg a három, a 16/2001-es EüM. rendeletben nevesített, az ETT keretein belül működtetett bizottsággal – Tudományos Kutásetikai Bizottság, Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság, Humán Reprodukciós Bizottság –, amelyek etikai vélemény adására és ellenőrzésre jogosultak szakterületeiken. A regionális etikai bizottságok szintén rendelkeznek etikai véleményezési és ellenőrzési joggal. A harmadik szint a helyi, intézményi kutatásetikai bizottságok létrehozása, amelyek nem rendelkeznek véleményezési joggal, de a helyi etikai ellenőrzés feladatait látják el.

A rendszer hierarchikus. A regionális bizottságok nem tárgyalják „újra” a központi szinten adott etikai véleményt, és ez a helyi bizottságoknak sem feladata. A rendszer éppen azért centralizált, hogy a zömrel multicentrikus vizsgálatok etikai véleményezése egy helyen és egy alkalommal történjen. Ez jelentősen lerövidíti az engedélyezési időt és „adminisztrációt”. A „központi” névnek pejoratív hangzása is van. A központosítás, decentralizálás dilemmájában a vezető elv a bioetikai elvek egységes érvényesítése, illetve a multicentrikus gyógyszervizsgálatok engedélyezésének egyszerűsítése volt. Ebben az ETT teljes mértékben támaszkodott a regionális bizottságok egyetértésére és támogatására. Érdekes módon ez a – nálunk a kilencvenes években kialakított – modell most jelenik meg több nyugat-európai országban.

Az orvosi biológiai kutatások nemzeti szabályozásának alapjait a Magyar Közlöny 2002/61. számában megjelent két miniszteri rendelet: a 23/2002 EüM sz. az emberen végzett orvostudományi kutatásokról, és a 24/2002 az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról (és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról) tartalmazza. Ebben található meg az etikai bizottságok illetékességének leírása.

A tudományos kutatás a biológia és az orvostudomány területén szabadon gyakorolható, amennyiben az Egyezmény rendelkezéseit és az emberi lényt védő egyéb jogi rendelkezéseket, így a két miniszteri rendeletben foglalt előírásokat betartják. A két rendelet az Egyezmény általános szabályait figyelembe véve alkotja meg az orvostudományi kutatások végzésének nemzeti szabályait. Ezek közül a legfontosabbak a magukat a kutatásnak alávető személyek védelmét szolgálják. Az Oviedo Egyezményen és a legújabb EU-direktívákon kívül a két rendelet arra a jogi környezetre is épült, amelyet az 1997-es Egészségügyi Törvény alakított ki.

A hazai szabályozás legfontosabb állomásai

Magyarországon az orvostudományi kutatások törvényi szabályozásával még az 1972. évi Egészségügyi Törvény is csak olyan értelemben foglalkozott, hogy új gyógyszerek emberen történő kipróbálásához az OGYI engedélye szükséges, melyet az ETT egyetértő véleménye alapján adhatta ki. Az ETT már a '70-es években megkövetelte a Helsinki Nyilatkozatban foglalt érvényre juttatását. Ezekben az években a klinikai vizsgálatok túlnyomó többségét a klinikai farmakológiai vizsgálatok jelentették. Az ETT Gyógyszeralkalmazási Bizottság rendszeresen értékelte a hazai gyógyszeriparban kifejlesztett készítmények preklinikai vizsgálatának eredményeit, amelyek alapján javasolta a klinikai vizsgálatok engedélyezését.

Az engedélyezési eljárások során a '80-as évek elején a Gyógyszeralkalmazási Bizottság mellett megalakult a Kutatásetikai Orvosi Bizottság, mely a tervezett vizsgálatok etikai vonatkozásait, a vizsgálatba bevont személyek védelmét szolgálta. Az Egészségügyi Törvény 1987. évi módosítása a klinikai farmakológiai vizsgálatokon túl az em-

beren végzett más klinikai vizsgálatokat is szakmai és etikai engedélyhez kötötte. Ennek feltételeit, az eljárás módját szabályozta a 11/1987-es EüM rendelet az orvosi biológiai kutatásokról, a 13/1987-es EüM rendelet a gyógyszer-törzskönyvezésről, melynek keretében szabályozásra került a klinikai farmakológiai vizsgálatok rendje. Ez utóbbi kapcsán 1992-ben került sor először a GCP szabályai hazai alkalmazásának kötelezővé tételére. A 11/1987-es rendelet mellékleteként a Helsinki Nyilatkozat a hazai joganyag része lett.

A szakmai etikai véleményezés átalakult, és létrejött a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB), amely az új gyógyeljárásokkal, a klinikai farmakológiai vizsgálatokkal kapcsolatos szakmai-etikai véleményezést végezte. Egyidejűleg az egyetemeken és a regionális központokban létrehozta a regionális hatáskörű kutatásetikai bizottságok rendszerét. Az 1989-ben alakult TUKEB, – amit első elnöke, Vizi E. Szilveszter szervezett meg és vezetett 2001-ig, amikor kinevezték az ETT elnökévé – jelentősen különbözött a korábbi ETT-bizottságoktól. Tagjai nemcsak a magyar orvostársadalom közismert személyiségei közül kerültek ki, hanem ismert teológusok, jogászok, egyházi személyiségek is szerepet vállaltak a bizottság munkájában. A TUKEB alapító tagjai: Ádám György, Börzsönyi Mátyás, Böszörményi Nagy György, Csernay László, Damjanovich Sándor, Eke Károly, Fenyvesi Tamás, Gáti István, Ihász Mihály, Jávor Tibor, Lapis Károly, Nagy Zsolt, Nyíri Tamás, Oberfrank Ferenc, Petrányi Győző, Schweitzer József, Sólyom László, Sótonyi Péter, Surján László, Szentágothai János, Törő Károly, Varga Ferenc, Veér András, Vizi E. Szilveszter. Ez volt az első etikai bizottság a (volt) szocialista országokban. A '90-es évek elején a TUKEB sikeresen ellenállt azoknak a törekvéseknek, hogy olyan klinikai vizsgálatok történjenek Magyarországon, amelyeket Európa nyugati felén, ill. Észak-Amerikában nem engedélyeztek. A bizottság első tíz évének működéséről a közeljövőben könyv jelenik meg, így munkájának részletes ismertetésére e helyen nem kerül sor. A TUKEB jogszabályi szabályozás híján számos olyan előterjesztést tett, amely részint felhívta a figyelmet a joghézagokra, másrészt kezdeményezte a nemzetközi etikai irányelvek magyarországi meghonosítását. Így többek között az orvosi lelkiismereti szabadságról, a humán reprodukciós eljárásokról, a tájékozott beleegyezés alapelveiről, az eutanáziáról, a transzplantációról, a népegészségügyi vizsgálatok etikai kérdéseiről alkotott állásfoglalásai, elemzései, véleményei a kilencvenes évek első felében nagy visszhangot váltottak ki, és későbbi joganyagok forrásai lettek; részben beépültek az 1997-es Egészségügyi Törvénybe és a Gyógyszertörvénybe. Az ETT különböző bizottságainak részvétele e törvények megalkotásában nem volt problémamentes. Számos esetben az ETT javaslatait megfogadták, több esetben elvetették. 2001 óta a bizottságot Papp Zoltán vezeti.

A klinikai farmakológiai vizsgálatok száma jelentősen növekedett, ezért a korábban a TUKEB keretében ellátott feladatot 1992-től önálló bizottság alapításával lehetett csak tovább ellátni. Az ETT *Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság* – első elnöke Farsang Csaba – is az orvostudományi kutatásoknál előírt általános szabályok szerint dolgozik azaz a különbséggel, hogy valamennyi, vizsgálati készítmény kutatására irányuló protokollt az OGYI-hoz kell benyújtani. Az OGYI a vizsgálati tervet szakmai véleményével az ETT Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsághoz küldi meg etikai állásfoglalásra. Egyetértő etikai állásfoglalás nélkül az OGYI vizsgálatot nem engedélyezhet. Ezt az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény írja elő. 1996 óta a bizottság elnöke Papp Gyula.

Az ETT *Humán Reprodukciós Bizottsága* 2001-ben alakult meg az Egészségügyi Törvény IX. fejezetében előírtak vég-

rehajtására. Elnöke Kosztolányi György. A Bizottság feladata kettős: egyrészt szakmai, ellenőrző, konzultatív szerepet tölt be a humán reprodukciós tevékenységet kérelmező, szolgáltató alkalmasságának megítélésében, másrészt ezzel összefüggésben az ivarsejtekkel, embriókkal, valamint más humán reprodukciós eljárásokkal, és a genetikai kutatások meghatározott részével kapcsolatos jogszabályban előírt feladatokat látja el.

A három központi etikai ETT-bizottság mellett véleményező és ellenőrző jogkörrel működő regionális etikai bizottságok egységes elvek szerinti tevékenységét a TUKEB koordinálja.

Etikai hozzájárulás

Etikai bizottsági véleményt kérni a kutatást engedélyezők kötelesek. Egyetértő etikai vélemény nélkül emberen kutatás nem kezdhető meg. Az etikai bizottság az eljárása során vizsgálja a kutatás indokoltságát, tudományos megalapozottságát, azt a körülményt, hogy a vizsgálatba bevontak megkapják-e a megfelelő ellátást, a várható előnyök és kockázatok megbecsülhetők-e, a kutatást vállaló intézmény és személy szakmailag megfelelő-e, az esetleges placebo-csoport indokoltságát külön véleményezni kell.

Megkülönböztetett feladat annak vizsgálata, hogy megfelelően van-e biztosítva a vizsgálatba bevont személyek védelme, az előzetes felvilágosítás, továbbá, hogy az önkéntes beleegyezési nyilatkozat aláírása az előírt körülmények között történt-e meg. A jogszabály rendelkezik arról is, hogy a cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személyt ítélőképességének megfelelően kell tájékoztatni minden, a kutatás szempontjából fontos körülményről, annak kockázatáról és kedvező vagy kedvezőtlen hatásáról. Előírja a jogszabály kiskorúak tájékoztatásába pedagógiai gyakorlattal rendelkező személy bevonását. Új követelmény az is, hogy amennyiben a cselekvőképtelen személy a tájékoztatást megértette, azt értékelni tudja, és kifejezetten elhárítja a kutatásban való részvételét, vagy abból ki kíván lépni, ezt a szándékot a kutatásvezetőnek maradéktalanul figyelembe kell vennie. Ha a cselekvőképtelen személy cselekvőképessé válik, újból tájékoztatni kell, és beleegyezését ki kell kérni a kutatás folytatásához. A korlátozottan cselekvőképes és cselekvőképtelen személyek védelmét szolgálja az is, hogy ők egészséges önkéntesként (humán I. fázis) kutatásba nem vonhatók be.

Ezen rendelkezések betartása nemcsak a vizsgálat tervezőjének és vezetőjének a feladata, hanem a vizsgálat engedélyezését végző és a vizsgálat lefolytatását ellenőrző etikai bizottságoké is. Véleményadásukkor vizsgálniuk kell, hogy a beteg-tájékoztató és beleegyezési nyilatkozat megfelel-e gyermekeknél, koruk vagy más okból beleegyezési képességgel nem rendelkező egyéneknél értelmi állapotuk fokának. A cselekvőképtelen, ill. korlátozottan cselekvő-

képes személyek kutatásba történő bevonására szigorító rendelkezések vannak. Az általános feltételek mellett külön követelmény, hogy a kutatástól várt eredmény közvetlenül szolgálja a kutatás alanyának egészségét, és a tervezett kutatás nem folytatható hasonló hatékonysággal cselekvőképes személyen. Ha korlátozottan cselekvőképes személyt vannak be a kutatásba, akkor mind a korlátozottan cselekvőképes személyt, mind törvényes képviselőjét tájékoztatni kell, és a kutatás megkezdéséhez mindkét személy írásos beleegyezése szükséges.

Rendkívül nehéz kérdés a kutatások etikai ellenőrzése. Az etikai ellenőrzés nem lehet központi feladat – ez csak igen ritkán történik –, elsősorban helyi szinten kell megvalósulnia. Ezért a 23/2002. rendelet szerinti helyi etikai bizottságok létrehozása azokon a kutatóhelyeken, ahol nem működik regionális kutatásetikai bizottság, elsősorban az etikai ellenőrzést szolgálja. A helyi bizottságoknak nincs véleményező jogköre. Újabb és újabb bizottságok létrehozása természetesen nem lehet cél, a GCP szerinti vizsgálatok feltételeinek kialakítása azonban a klinikai gyakorlat színvonalának javulását eredményezi. Így a hatósági jogkörű ellenőrzési lehetőségek (ÁNTSZ, OGYI) mellett a régóta hiányolt etikai kontroll intézményesített rendszere is létrehozható. A laikus közvélemény kétarcú. Egyrészt szigorúbb ellenőrzésért kiált (pl. pszichiátriai gyógyszervizsgálatoknál a placebo-kontroll kritériumai), másrészt a szigorú etikai feltételek betartását vitatja (pl. egésztest-hyperthermia vizsgálatának engedélyezése). A (szakmai) köztudatba nehezen épül be az, hogy a jogállamiság alapjai közé tartozik az etikai követelmények jogszabályokba foglalása és azok betartása.

Az új rendeletek az egyértelműbb viszonyok kialakítását célozzák. Részint tartalmazzák a bejelentési kötelezettséget az ÁNTSZ felé, amit korábbi, megalapozatlan körülmények között létrehozott „egészségügyi intézmények” felelőtlen „kutatási” tevékenységének tapasztalatai is szükségessé tettek. Másrészt az OEP is tájékozódik a kutatásokról, így átlátható helyzet jöhet létre. Az új jogi szabályozás a vulnerabilis személyek védelmét a legmagasabb szinten biztosítja. Mindezek alapján a nemzeti szabályozásunk teljes mértékben harmonizál a nemzetközi joggal, ami a gyógyszervizsgálatokat finanszírozó, nagy, multinacionális cégek érthető alapkövetelménye.

Az Oviedo-i Egyezményhez való csatlakozásunk törvényben történő kihirdetése nemcsak egy folyamat vége, hanem egyben egy új időszak kezdete. Előkészítés alatt van az emberi génállománnyal kapcsolatos kutatások hazai szabályozása. A szigorú, az emberi méltóság tiszteletét középpontba állító, a leghaladóbb európai jogelvet tartalmazó törvényi előírások így érvényesülhetnek a magyar egészségügyben, az orvostudományi kutatások igen érzékeny területein is.

(Mandl József dr., Budapest, Arany János u. 6–8. 1051)

Orvosi tapasztalatok a Gulagban (1945-1955)

Mint jogegyetemi hallgató, önként jelentkeztem a magyar hadseregbe. 1945. januárban, Füleknél szovjet fogságba estem. Onnan megszöktem és hazatértem Budapestre, ahol valószínűleg följelentés alapján letartóztattak és a szovjet haditörvényszék az 58-as § alapján kémkedésért 10 évre ítélte. A Gulagból 1955 novemberében szabadultam. 1956 decemberében szüleim lakásán keresett az ÁVO, ezért Svájcba menekültem.

Meg vagyok arról győződve, hogy életben maradásom nem az én érdemem, hanem az Úristen akaratára, kinek más szándéka volt velem, ezért nem engedett ott elpusztulni.

Nézetem az, hogy a volt Szovjetunió nem Oroszország, az orosz nép nem tehet a szovjet, a kommunista rendszer borzalmairól. Az orosz kultúra nem a szovjeteké. Tolsztoj, Puskin, vagy Dosztojevszkij művei a világkultúra kincsei.

Mi is az a Gulag?

Hogy csak hozzávetőlegesen átfogó képet kapjunk a Gulagról, szükségesnek tartok egy rövid történelmi összefoglalást az Emberi Jogok Nemzetközi Szervezetének adatai alapján. A szervezet orosz részlege 1999-ben kiadott egy alapos, szakszerű, csak pontos adatokra épített tanulmányt oroszul, címe lefordítva: *Gulag, szervezői, áldozatai és hősei*. A mai értelemben használatos Gulag szó Szolzsenyicin nyomán terjedt el, eredetileg rövidítésből származik, mely a Táborok Állami Igazgatóságát jelenti. A koncentrációs táborokat az évek során többféleképpen nevezték el, szerintem a legaljasabb a javító munkatábor címke. A nyugati közleményekben elterjedt az orosz zaklucsonnij rövidítésének z/k = Zek = zéká használata a rabok megjelölésére. A második világháború alatt több mint 5 millió rab dolgozott a táborokban, közülük 1 milliót a frontra küldtek és több mint 2 millió elpusztult. Csupán a háború utáni két évben – 1946–1947-ben – 2,5 millió ember került a szögesdrót mögé.

A Semmelweis Egyetem Baráti Köre rendezvényén 2001. október 31-én a tartott előadás rövidített változata.

Az előadás a bevezetőben a következőképpen mutatkozott be:
„Irányi Béla orvos vagyok. Grindelwaldban, a berni Havasokban volt 1995-ig saját rendelőm. Családi, általános orvosi feladatok mellett súlyponttal sporttraumatológiával foglalkoztam. Orvosi tanulmányaimat Budapesten kezdtem 1956-ban, majd a Berni Egyetemen szereztem meg diplomámat.”

A hallgatóságra nagy hatást tett az előadás (A szerk.)

A Gulag sokezer táborában a körülmények, a túlélési lehetőségek időben és helyben nem voltak egységesek, jóllehet központi vezetés szervezte és irányította különböző törvények, ukázok, határozatok alapján.

Két végletet említek: több szempontból nem lehet egyenrangúnak tekinteni egy fakitermelésre küldött fogolycsoport táborát a negyvenes években, mikor a derékig érő hóban, csontig ható hidegben kellett a csupán lapáttal, baltával és fűrészszel felszerelt, rongyokba öltözött nyomorultaknak a kiszabott norma szerinti köbméter fát kitermelni. Az ide kerültek közül alig maradt túlélő. A másik végletet a berendezett gyárakba, bányákba beosztott foglyok sorsa és élete jelenti. Itt viszont a munkakörnyezet okozhatott életveszélyt, mint az uránbesugárzás vagy ólommérgezés.

Utazásom

1955. november 25-ig összesen 27 000 km-t tettem meg (ezt utólag mértem meg a térképeken), bizony nem jószántamból, de teljesen ingyen, útlevél nélkül. Egy olyan életiskola praktikumában volt részem, amit a világ egyetlen egyetemén sem kaphattam volna meg.

Magyarországról a lemergi, ma Lvov, volt k.u.k. kaszárnnyában berendezett pereszilkára – ez elosztógyűjtőhelyet jelent – szállítottak, innen a Donbassban fekvő Sztalino városa melletti javító munkatáborba vittek, mindhiába, mert nem javultam meg. Itt diplomáciai beosztást kaptam, igen, török követ lettem, egy kőfejtőben kalapáccsal törtem a követ. Ezt a kifejezést volt munkaszolgálatos zsidó zéká rabtársaimtól tanultam, akik ezzel a kifejezéssel értesítették hozzátartozóikat annak idején. Itt pár hónap alatt elgyengültem, 46 kg-ra fogytam, ezért sok hasonló társammal együtt Kareliába, Medvezsje-gorszkba vittek az Onyega tó partjára, hogy munkaképessé tápláljanak egy feljavító kórház táborban. Itt kezdtem el ügyeskedni. Latin tudásom segítségével segédápolóból egy gyorsalpaló tanfolyam elvégzése után meg brat lettem, ez az ápolónővér kifejezés férfi változata. Miután fölerősödtem, kicsivel arrébb szállítottak keletre, Szibéria sarkidékén fekvő Narijszkba, ahol hat esztendő töltem, nagyrészt a szancsasztban, ez ambulatóriumot és néhány ágyas kórházat jelent, mint segédfelcser és patikus, majd a szénbánya villanszerelő brigádjába osztottak be. 1954-ben visszavittek Krasznójarszkba, innen a Taj-

set-Bratszki vasútvonal Vihorovka állomására, majd 1955-ben a közeli Resoti elosztójába, honnan Szverdlovszk melletti gyűjtőtáboron át Lemberg és Csap érintésével Nyíregyházára érkeztem. Itt szabadtalamban és 1955. november 25-én tértem vissza Budapestre szüleimhez. 1956 szeptemberében bejutottam a Budapesti Orvostudományi Egyetem első évfolyamára, hol az E/3 csoport olyan természetesen és szívélyesen fogadott tagjai közé, hogy még ma is tartjuk a kapcsolatot. A mostani előadást is Honti József kedves kollégám, akkori csoporttársam szervezte meg. A forradalom alatt a Tétényi úti kórház műtőjében segédkeztem, míg december végén telefonon értesítettek, hogy szüleim lakásán két egyén keresett. Tudtam, hogy ez nem jót jelent, mivel keleten már voltam, inkább nyugatra indultam és Bernben, Svájcban szereztem meg orvosi diplomámat.

Orvosi tapasztalatok

Megfigyeléseimet csak évekkel később értékeltem orvosi szempontból, ez főként a blatnojoknál szerzett adataimra vonatkozik. A kórképek rendszerezésénél a kronológiai sorrendet tartom a legmegfelelőbbnek. A kőfejtőben szerzett tapasztalataimmal kezdem.

A háború utáni években egész Szovjetunióban keserves volt az élet, főként a harcok által elpusztított területeken, mint Donbass. A táborokban még keservebb. A nehéz testi munkához nem szokott, kiéhezett foglyok, kiket a többhetes szállítás már megviselt, a bűnözők terrorja még inkább legyöngített, hamarosan az alimentáris disztrófia áldozatai lettek. Ennek végső állapota a habitus angelus, mikor a medence glutealis régiója nem kifelé domborodik, hanem petyhüdten lóg a csonton. A crista iliaca kétoldali vonala valóban szárnyakra emlékeztet, ha nem is angyalira. Nem tudom honnan ered ez a meghatározás.

A Gulag-rendszer gondosan ügyelt a törvényesség látszatának megőrzésére, így a foglyok munkaképességét orvosi vizsgálatról tette függővé, ezt hívták aktírovnak. Az erőnlét négy kategóriáját orvosok állapították meg, mindenféle műszer, mérőeszköz nélkül – még vérnyomásmérővel sem találkoztam – csak vizuálisan és tapintással. A turgor és a subcutis volt a döntő, ezért csodálkoztak közülünk sokan, miért csipkedik a fenekét. Embertelen látvány és lealázó érzés ez az aktírovka. Ha az időjárás engedte, a szabadba kitett asztalokon tornyosodtak a vastag papírcsomók, a zékák személyes aktái, mögöttük az őrség tisztjei és néhány orvos fehér köpenyben vagy egyenruhában. Tőlük tisztos távolságban a meztelen rabok hosszú sora, közülük szólította a politikai tiszt egyenként a sorra következőt.

A harctérről élve hazatért sok csonkolt nyomorék munkaképes volt a csonkolás mértéke szerint. A súlyos belgyógyászati betegek, a szív-, tüdő- vagy veseelégtelenségben szenvedők már útközben kihullottak, nem érték meg a munkatábori aktírovkát. Az állandó éhezés és fizikai túlterhelés által kiváltott

patológikus elváltozások fokozatosan, hetek, hónapok alatt lépnek föl. Először a saját szénhidrátokat és zsírokat használja föl a szervezet, majd a fehérjék kerülnek sorra, a belső szervek működése lassanként megáll, diarrhoea és oedema lép föl, végül a központi idegrendszer mondja föl a szolgálatot. Az oedema nélküli disztrófia gyorsabb lefolyású. Dr. Mengele talán meg tudná mondani, hogy bonctani értelemben mi a halál közvetlen oka. Kezdetben pihenésre, alvásra vágyik az éhségtől gyötört ember, majd érzékei és érzelmei tompulnak el, apathia, közöny veszi uralmába, mozdulatai, reflexei lelassulnak, még azt is többször meggondolja, hogy jobb vagy bal kezét mozdítsa meg, végül már minden mindegy, csendesesen, észrevétlenül hagyja el ezt a világot. Praemortalis szimptomák hiányzanak. Haláltusa nincs. Viszont szomszédjai örülnek, hogy a napi kenyéradagot helyette megehetik.

Engem is ilyen aktírovka küldött Kareliába, hogy munkaképessé tápláljanak. Itt léptem egészségügyi pályára. Az Onyega tó partján elterülő, volt finn kaszánya valódi szanatóriumnak tűnt a kőfejtő gyötrelmei után. Világos, tiszta barakkokban, emeletes, négyes priccseken, lepedővel terített szalmazsákon, párnán feküdtünk, fogoly orvosok kezeltek, még orvosságot is kaptunk. Fogoly ápolónővérek gondoskodtak rólunk, itt kezdtem el segédkezni, ügyeskedni, hőmérőzni, az orvosságok latin és orosz nevét, a betegek nevét fatáblára fölírni, mert papír nem volt, a kórtörténetet is újságpapírra írták, persze kerestbe az olvashatóság miatt. A feljavító kórháztábor őrsége nem törődött az egészségügyi kérdésekkel. Az orvosi kar nagy része zéká volt, néhány szabad, valószínűleg száműzött vezetésével. Egy ilyen orvos vett engem is pártfogásába. Néhány hasonló zéká számára ápolói tanfolyamot szervezett, ahol a praktikus alapfogalmakat megtanultuk. Az új etapokkal érkező emberroncok között dúsan aratott a halál. Az előírás szerint minden halottat föl kellett boncolni, azt pártfogóm végezte és engem is betanított. Ténlen számomra váratlan nehézség támadt, a hullák csontkeményre fagytak, így a boncterem sarkában álló kemencét jól befűtöttem, a hullákat melléje állítottam, mikor összecsucsklottak, akkor nekifogtam a boncolásnak, persze kesztyű nélkül, de formalin volt.

A betegek legnagyobb része alimentáris disztrófiában szenvedett, de gyakran akadt más betegség, mint diarrhoea, tüdőgyulladás, tbc, vese-, máj- vagy epegyulladás is, vagy egy idült kór heveny föllobbanása. A tbc és icterus szimptomákat mutató betegek külön barakkba kerültek. Laboratórium és röntgen nem volt. Sűrűn akadt skorbut és farkasvaktság is. Megelőzésül hvoj-t kaptunk, ez házilag készített fenyőtűpárlat, A-vitamint pedig oleum jecoris aselli formában, ez közönséges csukamájolaj, jól sózott kenyérral mártogatva nem is olyan rossz. Erősítőként még az acidum arsenicosum, solutio calcii glycerophosphorici, haematogen tabletta vagy oldat, lecitihin, ferrum pomatum, solutio thiamini volt ismeretes. Egyszer nagyobb szállítmány aszkorbinsav érkezett, ezt a dolgozók kapták hetente egyszer intravénán, amíg el nem fogyott. B-vitamin-hiány nem lépett föl, a fekete kenyér ettől megóvott.

Kardiális panaszokra saját készítésű adonis vernalis, convallaria majalis és digitalis purpurea párlatokat kaptak a betegek. Heveny fertőzések ellen sulfidin, streptocinum album vagy rubrum és streptomycin áll rendelkezésre, ha éppen volt a patikában. Penicillint nem láttam. Exitus előtt kötelező volt kámforinjekciót adni subcután (oleum camphoratum 20%). Szükség esetén a dehidrált betegek izotóniás oldatot kaptak subcután 100–200 cm³-t leginkább a comb bőre alá. Más orvosság hiányában a tüdőgyulladás ellen lokális phlegmonét idéztünk elő subcután fecskendezett 1 cm³ petróleummal. Ez helyi gyulladást volt hivatva előidézni, abban a reményben, hogy a szervezet ellenállását növeli a tüdőfolyamat ellen. Volt olyan, aki ezt is kibírta. Ez a központi kórház látta el a kareliai faktermelő táborokat is. Innen érkeztek az „elhasznál munkaeő” szállítványok, szörnyen leromlott, gyakran fertőzött állapotban. Általános volt a tetű, rüh, gyakran pyodermiával, epidermophytiával, intertrigóval súlyosbítva. Még favust is láttam. A szokványos kezelés: tisztító fürdő, ruhák fertőtlenítése (gőzzel) után ung. Wilkinsoni (bűdös fekete kenőcs) három napon át az egész testre szétkenve. Eredményesebb volt a Demjanovics-kúra, ez Sol. natrii hyposulfurici 60% után acidum hydrochloricum 6% az egész testre bedörzsölve. Sajnos ezeket az oldatokat ritkán kaptuk.

Gyakran hoztak súlyos sérülteket is az erdőből. Ellátásuk a jelen lévő sebész tudásától, rögtönzőképességétől és a rendelkezésre álló felszereléstől függött. Csak chloraethyl, chloroform- vagy aethylnarkózis jöhetett számításba, aszerint, hogy mi volt a patikában. Ugyanez vonatkozik az előre tervezett sebészi beavatkozásra is. Igen elterjedt volt a száraz köpölyözés spiritusszal vagy sózott petróleummal. Ilyen kezelésre még a szabadok is bejártak a kórházba. Néhány orvos Filatov tanítása szerint autohemoterápiát is alkalmazott.

Egy év alatt a kórházban annyira megerősödtem, hogy 1947 nyarán Szibéria sarkvidékére szállítottak, Krasznojarszkig marhavagonban, onnan a Jeniszej folyón uszályban Dudinkáig, majd a Narilszkhoz tartozó Kajerkan táborba vonaton. Már berendezett barakkokba kerülünk, munkahelyünk a kőszénbánya és annak felszíni építkezése volt. Itt a blatnojokon kívül a természet kínzott legerősebben. A kéthónapos nyár alatt sem olvadt el a tundrán mindenütt a hó, a szél állandóan süvöltött, még a nyílt vödörből is kifújta a vizet. A félelmetes hóvihár, a fekete purga, melynek ereje még a 60 tonnás vagonokat is fölborította, néha még a barakkokból sem engedett ki. Hamarosan sikerült a szan-csasztban elhelyezkedni, később a patikában, hol a szabad gyógyszerész vezetésével megtanultam a steril oldatok és egyszerű infúziók, párlatok elkészítését. Pl. Rivanol-, izotóniás vagy Ringer-oldatot és sok mást. A központi raktár szállította a havonta egyszer igényelt gyógyszereket. A választék jobb és a mennyiség több volt mint Kareliában, mert a sarkvidéken voltunk. Különlegességet jelentettek a japán hadseregtől zsákmányolt gyógyszerek, melyek csak Japánul voltak megjelölve. Ilyen volt pl. az aszpirin helyett használt natrium salicylicum, szerencsére Japán zékák segítettek eligazodni a furcsa csomagolású szerek meghatározásában. Mivel fa nem nőtt a tundrán, hvojt sem lehetett készí-

teni, így csak aszkorbinsavat per os vagy intravénásan kaptak a betegek skorbut ellen. A disztrófián kívül fagyás miatt kereste föl a legtöbb beteg az ambulatóriumot. A válinkik (nemezcshima) gyöngye minősége miatt a lábak gyakrabban fagytak el, mint a kezek vagy az arcok. Az I–II. fokú fagszérülés gyakran váratlan helyen is mutatkozott, mint a csukló palmaris felén, hol a buslát (vattás kabát) ujjja és a kesztyű közötti rést nehezen lehetett védeni. Másik különlegesség a scrotum fagszérülése, ez úgy keletkezett, hogy a legyengült fogoly túl sokáig üldögélt a latrinán a 30–40 fokos hidegben, mire elvánszorgott, már el is fagyott a herezacskó bőre, vagy a még mélyebb szövet.

A bányában és az építkezésen történt balesetek alig különböztek minőségileg az átlagos ipari sérülésektől, mennyiségileg annál inkább, mert a munkások egészségi állapota és a munkabiztonság nem felelt meg az előírásnak. A nehezebb műtetre szorulókat itt is a központi kórházba kellett átszállítani, ha az idő engedte. Nagyon sok nehézséget okoztak a blatnojok, akiknél a narcomania az életstílushoz tartozott. Kedvelt ital a csifir, ez egy csomag kaukázusi tea 500 cm³ vízben megfőzve és 100 cm³-re besűrítve, ez tachycardiát, könnyű kábulatot okozott, valószínűleg thein és coffein hatására és a Közép-Ázsiából kapott nyersópium oldata. Narcoticumnak használták a különféle csöppeket, tincturákat, mint a gttae gastricit, mely te opii-t és codeini-t is tartalmaz.

Az elkínzott nyomorultak gyakran öncsonkításhoz vagy testi károsításhoz folyamodtak, hogy a kényszermunkától, bár ideiglenesen, megszabaduljanak. Ilyen a szappanoldat fogyasztása, mely súlyos diarrhoét, emésztési zavarokat okoz. Másik gyakran alkalmazott mód volt az iatrogén phlegmone, a mesterséges gyulladás előidézése, ezt a foghús váladékával bekent cérnával lehet kiváltani, ha túvel a bőr alá húzzák. Veszélyes, mert általános szepszissé fajulhat. A nyílt sebek gyógyulását könnyen lehet sóval, piszokkal, faecesszel megakadályozni. Az öncsonkítást a hatóság szigorúan büntette.

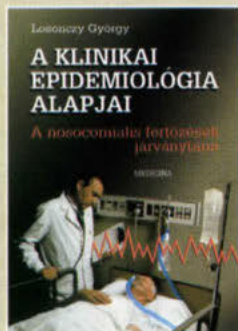
Befejezésül

Egy szociológiai megfigyelés. Míg mi magyarok a számtalan táborban mindenféle más nép között szét-szórva éltünk, nagy volt az összetartás közöttünk, különösen a németek irigykedtek ránk emiatt. Ahogyan a hazaszállítás ideje közeledett, úgy vonta össze az MGB a különböző állampolgárokat külön központi táborokba. Minket egy Szverdlovsk melletti gyűjtőtáborba 1955-ben, ahol csak magyarok voltak néhány héig, hónapig. Itt rögtön felütötte fejét a torzsalkodás, megjelent a társadalmi rétegződés, a munkás már nem volt rabtársa a mérnöknek, ügyvédnek, közlegény a tisztnek. Persze ez a megfigyelés sem általános érvényű.

Búcsúzóul egy jellegzetes szólásmondás oroszról fordítva: Gulag az a hely, ahol 1 nevet, de 99 sír. Én nem nevettem.

Irányi Béla dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A klinikai epidemiológia alapjai Szerkesztette: Losonczy György

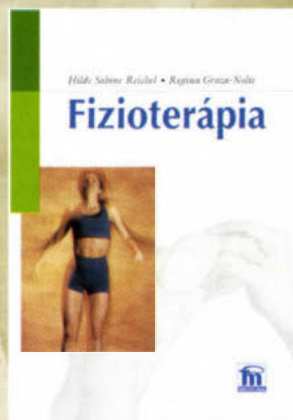
A nosocomialis fertőzés valamennyi kórház valamennyi osztályán gondot jelent (morbiditás, letalitás, kórházi és orvosi presztízsvetés). Éppen ezért e monográfia nélkülözhetetlen segítőtársa minden betegellátó és közegészségügyi intézmény vezetőjének, orvosának és egészségügyi szakdolgozójának. A képzés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

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

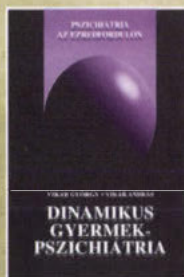
Reichel • Groza-Nolte **Fizioterápia**

Fordította: Cholnoky Péter

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



Formátum: 194 × 275 mm Terjedelem: 592 oldal Bolti ár: 4700 Ft



Dinamikus gyermekpszichiátria Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

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

A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Orvosi Hetilap 1952, 93, 713-717.

A mellékpajzsmirigy megbetegedéseinek klinikuma*

Irta: Gráf Ferenc dr.

Hosszú évtizedek kutatómunkája volt szükséges ahhoz, amíg az orvostudomány az egyes belsőelválasztású mirigyek megismerésétől, ezen mirigyek egymással, majd a központi idegrendszerrel való kapcsolatának felismerésén keresztül eljutott a neuroendokrin rendszernek, mint fiziológiai és patológiai egységnek a fogalmához. A kutatások során mindig több és több adat bizonyította, hogy mennyire befolyásolja egyik endokrin szerv a másiknak a működését és a hypophysis glandotrop hormonjainak felfedezésével tisztázódott a hypophysisnek ezen correlatióban elfoglalt központi szerepe. A hypophysis és hypothalamus neuralis és vascularis kapcsolatainak az utóbbi években történt tisztázása pedig morfológiai bizonyítékát is szolgáltatta az ideg- és az endokrinrendszer addig csak functionalisan bizonyított egységének. A pavlovi fiziológia szellemében végzett endokrin kutatások, főleg az endokrin funkciót befolyásoló feltételes reflexek tanulmányozása alapján mindinkább arra a felismerésre vezetnek, hogy az endokrin működés szabályozását legfelsőbb fokon nem a hypothalamus, hanem az agykéreg végzi (Baranov, Bikov, Alekszej Berkman, Balaksina), s hogy az endokrin megbetegedéseket, mint a corticovisceralis pathológia megnyilvánulásait kell felfognunk. Az agykéreg a thalamuson és egyéb subcorticalis magvakon keresztül fejti ki hatását a hypothalamusra, ami azután közvetlenül irányítja a hypophysis és annak trop hormonjain keresztül a többi endokrin mirigy működését.

A neuroendokrin kapcsolatok fent vázolt rendszerét azonban helyenként még hézagok tarkítják. Ilyen hézag a mellékpajzsmirigy, melynek kapcsolatai az idegrendszerrel és a többi endokrin miriggyel – főleg ami működésének szabályozását illeti – ma még nem állapíthatók meg pontosan, mint azt a továbbiakból látni fogjuk. Mielőtt azonban a mellékpajzsmirigy pathológiájának és klinikumának tárgyalását elkezdenénk, röviden vázoló a mellékpajzsmirigyre irányuló kutatások főbb mozzanatait.

Az 1880-ban Sandström által először leírt és Kohn által (1899) már külön szervnek felfogott parathyreoideák anatómiai viszonyai érthetővé teszik, hogy ezen rendkívül kis mirigyek (1-1 parathyreoidea súlya 20-30 mg) fiziológiáját és pathológiáját sokáig homály fedte. Így Kocher és Reverdin a strumectomia utáni tetaniát a pajzsmirigyműködés kiesésével magyarázták (tetania strumipriva) és csak Gley, Vassale és Erdheim vizsgálatai bizonyították be, hogy a parathyreoideák izolált eltávolítása is tetániához vezet; MacCallum és Vogtlin pedig rámutattak a parathyreoopriv tetania és hypocalcaemia kapcsolatára. Az első hatásos parathyreoidea kivonatot Hanson, Bergman és Collip állították elő.

* Az Orvos-Egészségügyi Dolgozók Szakszervezete Belgyógyász Szakcsoportjának 1951. évi Nagygyűlésén elhangzott referátum.

A múlt században Recklinghausen által leírt ostitis fibrosa parathyreooid theoriáját Askanazy kórbonctani megfigyelései alapján Schlagenhauser állította fel és ennek hatására első ízben Mandl, majd Martinov gyógyították parathyreoideectomiával sikeresen az ostitis fibrosát. Még ezt megelőzőleg Opperl anchyloitikus spondylarthritis gyógyítására javasolta a mellékpajzsmirigyek eltávolítását és az ezzel kapcsolatos tapasztalatokról Fjodorov számolt be részletesen. Az ostitis fibrosa parathyreoidea eredetének végleges bizonyítékát Jaffe, Bodansky és Blair szolgáltatották, kiknek sikerült állatokon parathyreoidea hormon túladagolással jellegzetes csontelváltozásokat létrehozniok.

Ma általánosan elfogadott az a felfogás, hogy a parathyreoidea-működés lényege a vér Ca tartalmának szabályozása és a fiziológiai szempontból nagyjelentőségű Ca ionok állandó szintjének biztosítása. Nem tekinthető azonban tisztázottnak sem a parathyreoidea hormontermelését szabályozó impulzusoknak, sem a parathyreoidea hormon hatásmechanizmusának kérdése.

Roby és munkatársai vagus átmetészt kísérő serum Ca változásokból arra következtettek, hogy a vagus secretomotoros rostokat ad a parathyreoideának. Az idegeitől megfosztott parathyreoidea teljesen normális működése és a parathyreoidea transplantatiók sikere ellene szólnak azonban a neurális szabályozás létezésének.

Hasonlóképpen nem bizonyított a parathyreoidea-működésnek a hypophysis részéről (trop hormonnal) történő szabályozása sem. Míg a legtöbb szerző súlyos hypophyseaer káhexiában, sőt hypophysectomia után sem észlelte a parathyreoideák atrophiját, vagy működésének megváltozását, addig egyes adatok mégis utalnak a hypothalamus-hypophysis és parathyreoidea közötti kapcsolat lehetőségére. Anselmino munkatársaival 1934-ben hypophysisből nyert kivonattal a serum Ca emelkedését tudta létrehozni, ami parathyreoideectomia után elmaradt. Törnblom kísérletei alapján arra a következtetésre jut, hogy a hypophysis a serum P szintjének megváltoztatása útján fejtené ki hatását a mellékpajzsmirigyekre, Fazekas véleménye szerint pedig az acidosis okozta mellékpajzsmirigy hyperplasia szintén a hypothalamus-hypophysisen keresztül jönne létre. Smit, Houssay, Baker szerint hypophysectomia kutyán a parathyreoideák atrophijához vezet, viszont hypophysis extractum hatására a parathyreoideák növekszenek. Egyes klinikai adatok hasonló értelemben látszanak szólni: Nyikolajev, Herz, Molineus és sokan mások a hypophysis basophil adenomája kapcsán a parathyreoideák hypertrophiját észlelték, Chvorzov pedig klinikai adatok alapján a hyperparathyreooidismusok aetiológiai beosztásánál külön csoportba sorolja a centralis, hypophyseaer eredetű hyperparathyreooidismust. Öröklött vagy szerzett, főleg a striatumot érintő agyi defectusokhoz

néha társuló, pathomechanismusukat illetően egyelőre még pontosabban nem ismert tetániás állapotok szintén felvetik a parathyreoideák centralis szabályozásának kérdését, bár a parathyreoideák szerepe a tetániának ezen formáiban még nem eléggé tanulmányozott. Érdekesek *Malcolm, Griesbach, Bielschowsky, Hall* újabb adatai, kik strumigen anyagok hatására nemcsak a pajzsmirigy, hanem a mellékpajzsmirigyek megnagyobbodását is észlelték, ami akkor is létrejött, ha a struma kifejlődését egyidejű thyroxin adással meggátolták. Huszonhárom így kezelt állat közül kilencben generalizált ostitis fibrosa is fellépett. A parathyreoideák megnagyobbodásában a hypophysinek tulajdonítanak szerepet, bár a hypophysis szöveti képe erre semmiféle támpontot nem adott.

A parathyreoideák működésének szabályozására vonatkozólag egy dolog biztosnak látszik: a serum Ca szintjének bármely okból bekövetkező csökkenése parathyreoidea hyperplasiához és fokozott működéshez, a serum Ca szint emelkedése viszont parathyreoidea atrophiahoz és csökkent működéshez vezet. Annak eldöntésére, hogy a serum Ca ezen hatásai közvetlenül, a központi idegrendszeren, vagy a hypophysisen keresztül érvényesülnek-e, további kutatások szükségesek.

A parathyreoidea hormon hatására a vizelettel történő P ürítés fokozódik, a serum P tartalma csökken, a serum Ca szint emelkedik, aminek következtében hypercalcinuria lép fel. Abban megegyeznek a vélemények, hogy a parathyreoidea hormonra bekövetkező hypercalcinemia a csontrendszerből történő Ca resorptiónak a következménye, de a hormon támadási pontjait illetően eltérőek a vélemények és általában visszatükrözik a szerzőknek a csontlerakódás és felszívódás ugyancsak vitás mechanizmusában elfoglalt álláspontját.

Albright és Reifstein véleménye szerint az osteoblastok által képzett osteoid szövet calcifikálását és decalcifikálását physiko-chemia törvények szabályozzák a vér Ca és P telítettségétől függően, aminek fokát a vér Ca és anorganikus P tartalmának szorzatával teszik szemléltetővé. Ha a serum Ca értéke 10 mg%, az anorganikus P pedig 5 mg%, akkor a telítettség fok 50, ami a vér Ca-mal és P-al való teljes telítettségét jelenti; sem kristaloid felszívódás, sem lerakódás a csontszövetben nincsen. Normálisan a vér Ca tartalma 10 mg%, P tartalma pedig 4 mg%, ami 40-es szorzat alapján telítetlenséget, tehát kristaloid resorptiót jelent mindenütt a csontokból, kivéve azokat a helyeket, ahol osteoblastok működnek. Az osteoblastok ugyanis az általuk termelt phosphatase révén localisan kb. 2 mg%-kal emelik a serum P szintjét, ezáltal a Ca-P szorzat értéke 60-ra emelkedik és a csontszövetbe Ca és P sók rakódnak le. Ezek szerint, ha a serum Ca és P szorzata 50-nél kisebb, csontresorptio, ha 50-nél nagyobb, csont appositio jön létre, függetlenül attól, hogy melyik tényező csökkenése vagy emelkedése vezetett a szorzat megváltozásához. *Albright és Reifstein* felfogása szerint a parathyreoidea hormon hatása abban áll, hogy gátolva a P tubularis resorptióját P diuresist okoz, ami a serum P szint csökkenéséhez vezet. Ezáltal csökken a fentemlített szorzat értéke és a csontból Ca és P szívódik fel. A P a veséken keresztül hamar kiürül, a csökkent serum P szint nem emelkedik; a lassan kiválasztódó Ca vérszintje azonban magasabb lesz, ami azután hypercalcinuriát eredményez.

A parathyreoidea hormonhatás ezen logikusnak látszó physiko-chemiai magyarázatával szemben felhozható néhány ellenvet, melyek közül csak azt említem meg, hogy *Ingalls és Stoerk* szerint parathyreoidea hormonnal patkányokon nephrectomia után is létrehozható ostitis fibrosa, holott itt a P fokozott kiválasztására mód nincsen.

Verzár a parathyreoidea hormon hatásának lényegét a phosphatase rendszerre való hatásban látja. *Robinson* elmélete értelmében ugyanis úgy a csontlerakódás, mint felszívó-

dás Ca-hexosa phosphorsav képzésén keresztül történik és ezt a folyamatot a phosphatase katalyzálja. A phosphoryllás bénításával (fluor, urannitrat), a tetaniához vagy az ostitishez hasonló elváltozásokat lehet létrehozni. A tubularis P resorptio ugyancsak phosphoryllás eredménye és így a phosphatase rendszeren keresztül a parathyreoidea hormon egyidejűleg fejtené ki hatását a P resorptióra, valamint a mészsók lerakódására és felszívódására. *Collip* szerint a parathyreoidea hormon az osteoclastokra, *Selye* szerint az osteoblastokra hatna, mégpedig ez utóbbi szerint oly módon, hogy kis mennyiségei az osteoblastok működésére stimulálják (így jönne létre az *Albers-Schöneberg*-féle osteosclerosis), nagy mennyiségei pedig az osteoblastokat osteoclastokká transformálnák, melyek azután létrehozzák a *Recklinghausen*-féle betegségre jellemző csontelváltozásokat. *Rusakov* felfogása szerint is elsődlegesen az osteoclastokra hat a parathyreoidea hormon. A parathyreoidea hormonnak az osteoclastokra való primaer hatásával azonban nem magyarázható meg a hypophosphataemia, valamint ellene szól ennek a felfogásnak az is, hogy szövettanilag néha kiterjedt decalcificatio található az osteoclastok felszaporodása nélkül.

Itt jegyzem meg, hogy az AT 10 (dihydrotachysterol) hatása lényegében a parathyreoidea hormon hatásával azonos, azzal a lényegtelen különbséggel, hogy az AT 10 a Ca és P bélből való felszívódását kissé fokozza. A D₂-vitamin szintén emeli a vér Ca szintjét, de nem a csontokból való mobilizálás, hanem a bélből való felszívódás fokozása által. Emellett a P kiürülést a veséken keresztül nem fokozza, hanem kissé gátolja és így a P szintet is emeli. A Ca és P egyidejű emelkedése, mint az a fentemlített formulából is adódik, nagyfokú mészsó-depositiohoz vezet.

A parathyreoidea hormon hatásmechanizmusának ismeretével egyúttal lényegében megismerkedtünk a parathyreoidea fokozott működésén alapuló klinikai képek pathogenetikájával is. A klinikai tünetek részben a csontok decalcificációjából és fibrotikus átalakulásából (ostitis fibrosa, fracturák stb.), részben az ennek következtében fellépő hypercalcinemiából és hypercalcinuriából adódnak (nephrolithiasis, nephrosclerosis stb.). Ebből az is következik azonban, hogy minden körfolyamat, mely fokozott csontresorptióhoz (pl. acidosis, localis csontbetegségek), vagy hypercalcinuriához vezet (pl. D₂-vitamin, vagy AT 10 túladagolás, acidosis), a hyperparathyroidismushoz hasonló klinikai tünetekben nyilvánulhat és a differentialis diagnosisiban szóbajön.

Nem kívánok a hyperparathyroidismus közismert klinikumával részleteiben foglalkozni, ehelyett a symptomatologia és differentialis diagnostika néhány sajátos mutatóra rá.

A Recklinghausen által leírt ostitis fibrosa cystica generalisata korántsem tekinthető a hyperparathyroidismus leggyakoribb klinikai manifestációjának. *Cope és Boston* statisztikája szerint parathyreoidea túlműködéshez 73%-ban társul vesekőbetegség, 18%-ban a csontok általános decalcificatioja és csupán 9%-ban ostitis. *Keating és Cook* szerint a vesekövek 15%-nak mellékpajzsmirigy-túlműködés az oka. *Rusakov* szintén hangsúlyozza a vesék részéről fennálló tünetek gyakoriságát.

Ismeretesek esetei a mellékpajzsmirigy túlműködésnek, melyek nem járnak sem a csontrendszer, sem a vesék megbetegedésével és csupán a vér ionháztartás fent vázolt (néha csak periódusos) elváltozásában nyilvánulnak. A klinikai tünetek vagy teljesen hiányzanak, vagy a hypercalcinemiával kapcsolatos polyuriából, polydipsiából, továbbá az izomhypotonia okozta izomgyengeségből, fáradtságból obstipatióból, esetleg nyelési zavarokból állnak.

Nem gyakori, de kevéssé ismert és diagnostikai szempontból fontos alakja a hyperparathyroidismusnak a gastrointestinalis forma (*Lievre, Morelle*), mely krízisszerűen, az emésztőtractus obstructiójának heves tüneteivel, kolikával, hányással járhat, és téves indicatiók alapján sebészi beavat-

kozához vezethet. Csontelváltozások gyakran hiányzanak és a helyes diagnózis csak a serum Ca és P tükrének vizsgálata alapján állítható fel.

Az ossealis formája a csontrendszer univerzális decalcifikálódása, valamint localis elváltozások: cysták és ú. n. barna tumorok kialakulása jellemző. Amennyiben a localis elváltozások hiányzanak, a hyperparathyreoidismus röntgenkép alapján nem különíthető el egyéb, a calcifikált csontállomány megfogyásával járó kórkepektől, így elsősorban az osteomaláciától és az osteoporosistól. (Legfeljebb a localisatiós viszonyok nyújthatnak némi támpontot.) Hyperparathyreoidismusban a fokozott csontdestructio, osteoporosisban és osteomaláciában a hiányos képzés vezet a csontállomány megfogyásához. Ezen utóbbi kórkepek pathogenetikájának ismerete alapján a differentialis diagnózis irányelvei önként adódnak. Osteoporosisban az osteoblastok physiologiás ingeri hiányozván (a megerhelés mechanikai ingere: inaktivitási osteoporosis, sexualis hormonok: climaxos osteoporosis) nem képződik osteoid szövet, ami elsősorban a csontrendszer organikus vázának megfogyásához vezet. A serum Ca és P értékek normálisak vagy enyhén emelkedettek, az osteoblastok által képzett serum alkalikus phosphatase pedig megfogy. Osteomaláciában az osteoblastok által képzett osteoid szövet calcifikálása a szervezet Ca és P hiánya következtében nem történik meg, a csontok mészszegényekké, hajlíthatókká válnak. A Ca hiány oka rendszeren a hiányos felszívódás (D-vitamin hiány, steathorrhoea stb.), vagy a fokozott Ca veszteség (acidosis, lactatio, graviditas stb.); a serum és vizelet Ca és P tartalma erősen csökken, míg a compensatorikusan fokozott osteoblastműködés következtében a serum phosphatase szint emelkedik.

Mint látható tehát a serum Ca és P tartalmának vizsgálata alapján a generalizált decalcificatióval járó hyperparathyreoidismus az osteoporosis és osteomalacia kórfolyamataitól elkülöníthető. Pathomechanistikusan és szövettanilag a hyperparathyreoidismus ezen formája tulajdonképpen az osteomalaciák csoportjába tartozik (és nem osteoporosis). Meg kell még jegyeznünk, hogy a hyperparathyreoidismus csontelváltozással járó alakjaiban a serum alkalikus phosphatase tartalma – akárcsak osteomaláciában – szintén emelkedett.

Mint a fent idézett statisztikai adatokból látható a parathyreoidéák fokozott működése klinikailag leggyakrabban renalis tünetekben: vesekőbetegségben (ami gyakran kétoldali), esetleg diffus nephrocalcinosisban nyilvánul. Ez utóbbi chronikus veseelégtelenséghez, majd uraemiához vezet, könnyen összevetészhető a chronikus vesemegbetegedés és elégtelenség egyéb formáival, annál is inkább, mert chronikus veseelégtelenséghez gyakran társul a parathyreoidéák secundaer hyperplasiája és hyperfunctiója. Ez a *secundaer hyperparathyreoidismus* leggyakoribb formája. Mint láttuk a serum Ca szintjének bármilyen okból bekövetkező esése a mellékpajzsmirigyek hyperplasiáját és hyperfunctióját, s ezáltal a serum Ca szint emelkedését okozz. Chronikus vesebetegségben a hiányos ammoniumképzés Ca veszteséghez, a serum Ca eséséhez, majd a parathyreoidéák hyperplasiájához vezet és kialakul az osteonephropathiának a klinikai képe, ami leggyakrabban tulajdonképpen egy renalis osteomalacia. A veseelégtelenség következtében a serum P tartalma ilyenkor rendszerint normális vagy emelkedett és ez, mint azt *Rusakov* is hangsúlyozza, az acidosis és a normális vagy csökkent serum Ca tükrök mellett fontos differentialis diagnosztikai jel a hyperparathyreoidismus primaer és secundaer (renalis) formái között.

A hyperparathyreoidismus localis csontelváltozással (cystákkal és barna tumorokkal) járó alakjait egyéb localis csontbetegségektől, így elsősorban a Paget-kórtól, myelomatostól, tumor metastasisoktól, Boeck sarcoidosistól, az Albright által leírt polyostotikus fibrosus dysplasiától (segmentális elrendezésű csontlaesiók, bőrpigmentatio, pubertas prae-

cox), solitaer csontcystáktól kell eldifferentiálni. Ezek néme-lyikében hypercalcaemia, hypercalcinuria és a serum phosphatase emelkedése előfordulhat, a serum P tartalom csökkentésének hiánya a Ca egyidejű emelkedése mellett azonban minden esetben megkönnyíti a diagnózist.

A hyperparathyreoidismusnak, melynek oka leggyakrabban adenoma, ritkábban carcinoma vagy a mellékpajzsmirigyek hypertrophiája és hyperplasiája, therapiája a műtét, mely megfelelően végezve teljes gyógyuláshoz vezethet. *Nykolajev* 14 operált betege közül mind a 14 meggyógyult. Nehézséget jelent azonban az, hogy a parathyreoidéa adenoma gyakran atypusos helyen van, így *Reifenstein* szerint 18%-ban az elülső vagy hátulsó mediastinumban. *Nykolajev* az említett 14 eset közül csak hatban találta typusos helyen az adenomát. Adenoma eltávolítása után a többi parathyreoidéa előzetes atrophija következtében gyakori a tetania, ami azonban rendszerint csak átmeneti. Secundaer hyperparathyreoidismus eseteiben a műtét contraindikált.

A *hypoparathyreoidismus* tárgyalásánál, hasonlóképpen az előző fejezethez, szintén csak a pathogenetika és symptomatológia egyes sajátos szempontjaira szorítkozom és a klinikum közismert adatainak felsorolását mellőzöm. Míg a mellékpajzsmirigy fokozott működésének klinikuma a csontok decalcificatiójából, a hypercalcaemiából és hypercalcinuriából folyik, addig a parathyreoidéák csökkent működésének symptomatológiája a serum Ca szintjének csökkenéséhez, helyesebben a Ca ionok megfogyásához kötött.

A serum Ca-nak normális körülmények között kb. 50%-a fehérjéhez van kötve, nem diffusibilis, nem ionizálható, biológiailag inactiv. A Ca többi része phosphat, carbonat vagy komplex sók alakjában van jelen, diffusibilis ionizálható és biológiailag activ. A serum Ca-nak erre az ionizálható fractiójára hat a mellékpajzsmirigy és ez az a fractio, melynek a csontanyagcsereben már változot szerepén kívül egyéb fontos physiologiai hatásai is vannak: a neuromuscularis ingerlékenység, a capillaris permeabilitás csökkentése, a véralvadás fokozása stb. Parathyreoidéa hypofunctióban az ionizált Ca mennyiségének csökkenése klinikailag elsősorban a neuromuscularis ingerlékenység fokozódásában, tetaniában nyilvánul. A neuromuscularis ingerlékenységnek (I.) a vér ionconcentrációjával való kapcsolatát *Loeb* szerint a következő:

$$I : K = \frac{Na^+ + K^+}{Ca^{++} + Mg^{++}}$$

A vér Ca-ion koncentrációja elsősorban is a serum össz Ca tartalmától függ. Minden kórfolyamat tehát, amely hypocalcaemiához vezet, a Ca ionok csökkentése révén tetaniai klinikai tüneteivel járhat és a tetania parathyreoidéa hypofunctión alapuló formáitól elkülönítendő. Hypocalcaemiát, illetve tetaniát okozhatnak: 1. A Ca csökkent felszívódása (D-vitamin hiány, sprue stb.). 2. Fokozott Ca veszteség (lactatio, graviditas, acidosis, chronikus nephropathia, különösen, ha P retentio is van). 3. Csökkent Ca resorptio a csontokból. Ennek oka elsősorban a mellékpajzsmirigyek csökkent működése, de ez a helyzet P retentióval járó nephropathiák kezdeti stádiumában is (később secundaer hyperparathyreoidismus is társul). 4. Fokozott Ca depositio a csontokban (hyperparathyreoidismus miatt végzett parathyreoidectomia utáni első időszakban).

A vér Ca-ion tartalma azonban a serum Ca szinten kívül egyéb tényezőktől is függ. A hydrogenion concentratio szerepét *Róna* és *Takahashi* tisztázták:

$$Ca^{++} = K \frac{H^+}{HCO_3^- \cdot HPO_4^{--}}$$

míg *Holt*, *La Mer* és *Chown* kimutatták a Ca- és P-ionizáció között fennálló kapcsolatot $1/Ca^{++\beta} \cdot 1/PO_4^{--\beta} = K$. Ugyancsak hatással van a serum ionizálható Ca fractiójára a serum fehérjetartalma is, mint arra *Mac Lean* rámutatott:

$$\frac{\text{Ca}^{++} \cdot \text{Prot}^{\text{m}}}{\text{Ca-prot.}} = K.$$

Ezen összefüggések szerint a serum H-ion koncentrációjának csökkenése, a P ionconcentratio és a serum fehérjetartalmának növekedése egyaránt csökkentik a vér Ca-ion tartalmát és ezáltal tetania klinikai tüneteinek fellépéséhez vezethetnek. Végül meg kell említeni, hogy neurotikus egyénekben, az idegrendszer túlingerlékenységi állapotaiban a normális Ca ionconcentratio relatív elégtelensége következtében fokozott neuromuscularis ingerlékenység állhat fenn, ami manifest tetaniában is nyilvánulhat normális serum Ca értéke és Ca ionisatio mellett. (Pette.) A tetania tehát aetiologiailag nem egységes kórkép, hanem tulajdonképpen syndroma, melynek egyik oka a sok közül parathyreoidea hypofunctio lehet.

A tetania manifest és tipusos alakjainak felismerése a klinikai tünetek és laboratóriumi leletek alapján (alacsony serum Ca, magas serum P-szint) nem okoz nehézséget. Vannak azonban latens formák, melyekben a serum Ca értéke nem csökken, a tipusos görcsök hiányzanak és zsigeri tünetek: gyomor-bélpanaszok, kolikák, angina pectoris, asthma bronchiale, migrain, érszűkítések, paraesthesiák állanak a kórkép előterében és melyeknek tetaniás természetű sokáig rejtve marad. Goldstein és Cojocarú megfigyelései szerint az emésztőtractus simaizomzatának görcsével járó visceralis tetania tüneteinek hősfigyaszítás után manifestálódnak elsősorban. Nehézséget okozhat a tetania epilepsziás görcsökkel járó formáinak a genuin epilepsziától való elkülönítése is. Mind-ezekben az esetekben a helyes diagnózis felállítását megkönnyíti a hyperventillatio és az elektromos ingerlékenység vizsgálata mellett, ha serum Ca vizsgálatok segítségével a parathyreoidea latens insufficientiáját sikerül kimutatni. Fünfgeld az AT 10 adása utáni serum Ca emelkedés elmaradásából, Klotz és Justin Besancon az oestradiol benzoát hatásra bekövetkező serum Ca esésből következtetnek latens parathyreoidea elégtelenségre. Prskavec vizsgálatai szerint a szem accomodatiós idejének megrövidülése szintén megerősíti a latens tetania diagnózisát.

A tetania terápiájában figyelembe kell venni a pathogenesisről mondottakat, nevezetesen azt, hogy syndromáról lévén szó, az oki therapia esetenként más és más: pl. Ca felszívódás zavarában D-vitamin, fokozott Ca veszteségnél a Ca bevitel emelése, alkalosisnál, savanyítás stb. I. v. Ca injectióval a serum Ca szint nagyfokú emelése útján bármilyen ere-

detű tetaniás görcs megszüntethető (így az alkalosis okozta is), és ezért görcsroham esetén az i. v. Ca adása mindig eredményes. A diatában magas Ca és alacsony P bevitelre törekszünk. Amennyiben ezen diatával, valamint Ca sok bevitelével és savanyítással nem érünk el kellő eredményt, a beteg AT 10, vagy még helyesebben D₂-vitamin állandó szedésével tesszük tünetmentessé. Ezek, a Ca szint tartós emelésére alkalmas gyógyszerek (főleg az AT10), a régebben gyakran végzett és általában jó eredményeket nyújtó parathyreoidea átültetést az utóbbi időben meglehetősen háttérbe szorították. – A gyermekek spasmophilája antirachitikus therapia igényel.

Rövid összefoglaló referátum keretében még olyan aránylag kis tárgykörrel, mint a mellékpajzsmirigyek pathológiájáról sem lehet teljes képet adni. Éppen ezért teljesség helyett igyekeztem inkább kidomborítani a parathyreoidea-megbetegedések pathogenetikájának újabb, symptomatológiájának pedig kevésbé ismert szempontjait és igyekeztem rámutatni a vitás, megoldandó problémákra, elsősorban a parathyreoidea-működés szabályozásának és az általa termelt hormon hatásmechanizmusának kérdésében.

IRODALOM: Albright: JAMA 1941. 117. 527. – Anselmino és m. társai: Klin. Wschr. 1934. 13. 44. – Baranov: Terapevticseskij Arch. 1951. I. 3. – Fazekas I. Gy.: Orv. Hetilap 1951. 37. 1181. – Fellingner: Klinische Fortschritte »Innere Medizin«. 1950. Urban u. Schwarzenberg Wien. – Fünfgeld: Cit. Hadorn. Schweiz. Med. Wschr. 1947. 77/25–26. 700. Cit. Schäfer: Med. Klin 1949. 44/16.500. – Goldstein; Cojocarú Excerpta Md. 1949. 4730. – Jores: Klinische Endokrinologie. Springer 1949. Keating, Cook: JAMA 1945. 129. 994. – Klotz, Klotz-Valensi: Kongr. Ztbl. 1948. 119. 252. – Malcolm, Griesbach, Bielschowsky, Hall: Brit. J. exper. Path. – 1949. 30. 17. – (Cit. Kongr. Ztbl. 1950. 24. 31.) – Mandl: Wiener Ztsch. f. Inn. Med. 1948. 24. 3. – Nykolajev: Klinicseskaja Med. 1949. 10. 6. – Pette: Deutsch. Z. Nervenheilkunde 1949. Vol. 285. – Prskavec: Klin. Med. 1949. 4. 420. – Reifstein E. C.: Diseases of the Parathyroid Glands. (Williams' Textbook of Endocrinology. 1950. Saunders a. Co. London.) – Roby és m. társai: Amer. J. Physiol. 109. 766. 1940. – Ruszakov: Arch. Patologij. 1948. 6. 68. – Selye: Textbook of Endocrinology. Montréal 1947. – Seresevszkij: Klinicseskaja Med. 1951. 5. 7. – Schüpbach: Schweiz. Med. Wschr. 1947. 77. 1. – Turpin: Pathologie des Parathyroides. Traité de Médecine. Tom. XIII. 1948. Masson et Cie. – Verzar: Lehrbuch der Inneren Sekretion. Verlag Ars. Medici. Lüdin A. G. Liestal. 1948. – Az irodalmi adatok részletei a fent megadott monographiákban találhatók.

Kommentár

Gráf Ferenc, a később haematológusként nevéssé vált fiatal orvos az Orvosi Hetilap Továbbképzés rovatában 1952-ben arra vállalkozott, hogy a mellékpajzsmirigy fiziológiáját és patofiziológiáját, továbbá hypo- és hyperfunctiós kórképeit átfogóan összefoglalja. A közleményt olvasva a kommentátor első benyomása az, hogy a XX. század közepén a mellékpajzsmirigy működéséről és megbetegedéseiről alapvetően máig helyes ismeretekkel rendelkezett az orvostudomány. Azóta azonban természetesen számos területen bővültek és finomodtak ismereteink.

Már 50 évvel ezelőtt is bizonyos volt, hogy a mellékpajzsmirigy működését a szérumkalciumszint döntő mértékben befolyásolja. Azt azonban nem le-

hetett tudni, hogy a szérumkalcium közvetlenül vagy közvetett módon befolyásolja-e a mellékpajzsmirigy működését. Gráf dr. még hosszasan taglalja azon irodalmi érveket, melyek szerint a mellékpajzsmirigy szabályozását még fel nem fedezett hypophysishormon vagy – a pavlovi fiziológia szellemében – a központi idegrendszer szabályozná. Azóta bizonyossá vált, hogy a mellékpajzsmirigy működésének szabályozása kizárólag humoralis úton, a keringő vér kalciumkoncentrációjának érzékelésén keresztül valósul meg. 1993-ban izolálták a marha, később az emberi kalciumérzékelő fehérjét. A fehérje a mellékpajzsmirigy sejtek cytoplasmaticus membrán-jának integráns része, egy komplex jelátvivő rendszer fontos, az extracellularis kalciumkoncentrációt közvetlenül érzékelő része.

Mára lényegesen gyarapodtak ismereteink a primer hyperparathyreosis klinikai megjelenési formá-

ival kapcsolatban. A Gráf dr. által is hivatkozott irodalmi adatok szerint a múlt század közepén a primer hyperparathyreosisok messze túlnyomó többségének felismerésére csontrendszeri és/vagy hypercalcaemiás vesezövődmények kapcsán került sor. Manapság a primer hyperparathyreosist leggyakrabban tünetmentes stádiumban diagnosztizáljuk, enyhéközepes fokú hypercalcaemia laboratóriumi kimutatása vagy csontsűrűségmérés során felismert osteoporosis kapcsán. Kidolgozásra kerültek és fokozatosan finomodnak azok a kritériumok, amelyek alapján dönthetünk a primer hyperparathyreosis konzervatív vagy műtéti kezeléséről. 50 évvel ezelőtt a primer hyperparathyreosis diagnosztikájának kulcselemei a szérum és vizelet kalcium és foszfát „tükrének” meghatározása, és az ezekből származtatható paraméterek voltak. A parathormon immunoassay-ken alapuló meghatározása nagymértékben egyszerűsíti a primer hyperparathyreosis diagnosztikáját.

Nem eshetett szó a közleményben a primer hyperparathyreosis örökletes formáiról, az – egyes irodalmi adatok szerint – az összes primer hyperparathyreosis akár 10%-át kitevő multiplex endokrin neoplasiákról. Ezen kórképek helyes kórismézése, a sporadikus hyperparathyreosisoktól való elkülönítése jelentős terápiás következményekkel jár. A multiplex endokrin neoplasiák diagnosztikájához ma már szinte nélkülözhetetlen genetikai módszerek az ezredfordulón már Magyarországon is rendelkezésünkre állanak.

Az 50 évvel ezelőtt uralkodó vélemény szerint szekunder hyperparathyreosis esetében parathyreoidectomia végzése kontraindikált. Ez az álláspont –

legalábbis a krónikus veseelégtelenséghez társuló szekunder hyperparathyreosis esetében – több évtizede megváltozott; jól körvonalazottak a veseelégtelenséget kísérő hyperparathyreosis műtéti indikációi. Mára az idült veseelégtelenségben szenvedők gyógyszeres terápiájának standard részévé vált a szekunder hyperparathyreosis kialakulását megakadályozó, vagy legalábbis késleltető aktív D-vitamin-származékok rutinszerű alkalmazása.

A primer hyperparathyreosis lokalizációs diagnosztikája noninvazív módszereinek (UH, CT, MRI, szcintigrátia) birtokában nemcsak az ectopiás mellékpajzsmirigy-adenomák kimutatása lehetséges, ezek teszik lehetővé a mellékpajzsmirigy-sebészet olyan új módozatainak kidolgozását, mint a minimálisan invazív műtét vagy a laparoszko-pos parathyreoidectomia. A minimálisan invazív parathyreoidectomia előfeltétele a primer hyperparathyreosis biztos preoperatív laboratóriumi és lokalizációs diagnózisa, ezáltal az esetek jelentős részében elkerülhető mind a négy mellékpajzsmirigy-régió feltárása. A műtét sikerességéről – az intraoperatív gyors parathormon-meghatározás segítségével – ma már a beteg ébredése előtt meggyőződhetünk.

Manapság egyre közelebb jutunk a primer hyperparathyreosis – Gráf dr. közleményének írásakor még elképzelhetetlen – gyógyszeres kezeléséhez: a sejtfelszíni kalciumérzékelő receptorokat „becsapó” kalcimimetikumok humán alkalmazására is sor került, és folyamatban vannak a primer hyperparathyreosis calcimimetikummal történő kezelését célzó klinikai vizsgálatok.

Tóth Miklós dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A rehabilitáció gyakorlata

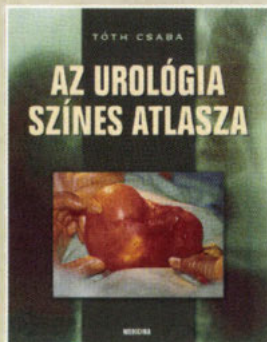
Szerkesztette: Huszár Ilona,
Kullman Lajos, Tringer László

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 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 MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

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

Formátum: 202 x 226 mm Terjedelem: 104 oldal Bolti ár: 2700 Ft

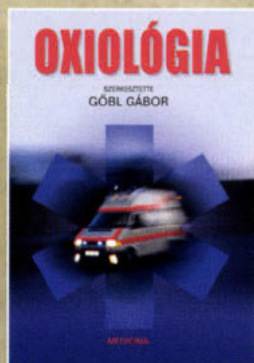
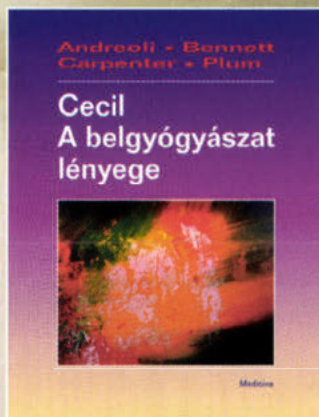
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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

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

Formátum: 214 x 275 mm Terjedelem: 1000 oldal Bolti ár: 7200 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Anyagcsere-betegségek

A hyperurikaemia és köszvény diagnosztikája. Gröbner, W. és mtsa (Innere Abteilung, Kreisklinik Balingen Akademisches Lehrkrankenhaus Tübinger Str. 30. 72336 Balingen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 207-209.

A köszvény oka a szérumhúgysavszint emelkedése. A húgysav 6,4 mg% koncentráció alatt oldott állapotú, ennél magasabb érték esetén a plazma túltelített, és a húgysav kristályos formában a praedilectiós helyeken kicsapódik.

A hyperurikaemia férfiakban sokkal gyakoribb, mint nőkben. Utóbbiaknál menopause előtt igen ritkán fordul elő. A húgysav felszaporodását 99%-ban a renalis kiválasztás zavara okozza, 1%-ban az endogén húgysavszintézis fokozódása. A primer, familiáris hyperuricaemiától kórereditében különbözik a szekunder forma.

A szerzők 58 éves, elhízott férfi beteg kórtörténetét ismertetik. A hypertoniás, tachyarrhythmiás, keringési elégtelenségben szenvedő betegnél digoxin, ACE-gátló, heparin és furosemid alkalmazása után az éjszakai órákban a bal öregujj alapízületében pír és duzzanat kíséretében heves fájdalom lépett fel, még a takaró nyomását sem tudta elviselni.

A kezdeti, majd kétszer ismételt meghatározott szérumhúgysavszint 7,8–9,5 mg%, leukocytosis, valamint megnövekedett triglicerid- és koleszterintartalom mellett. A vesefunkciók normálisak voltak. A láb röntgenfelvételén nem észleltek tophusra jellemző elváltozást. [Ref.: az első köszvényes roham idején ez nem is várható, így a vizsgálat felesleges.]

A diuretikum által kiváltott köszvényes roham mérséklésére 3 napig diclofenacot adtak, majd a panaszok megszűnte után allopurinolkezelést kezdtek. A rohamok megelőzésére 3 hónapig colchicint is adagoltak. A továbbiakban a beteg panaszmentes volt, a szérumhúgysavszint normalizálódott.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy felnőttek monarthritisének észlelése-

kor mindig gondolni kell köszvényre, különösen ha hónapokkal-évekkel korábban is előfordultak hasonló panaszok. A típusos öregujj-lokalizáción kívül az ugró-, térd- és kézízületek is megbetegedhetnek. Az anamnézis és a klinikai tünetek mellett megerősíti a kórismét az ismételt emelkedett húgysavszint, a betegség családi halmozódása, tophusok jelenléte a lágyrészekben és csontokban, valamint a panaszok colchicinre bekövetkező gyors javulása. A diagnózis megállapításához ritkán szükséges az ízületi punkciója. A synovialis folyadékban kimutatható húgysavkristályok kórjelzőek.

Hyperurikaemia észlelésekor kötelező a vesefunkciók vizsgálata. A vese betegségére hívja fel a figyelmet a proteinuria, leukocyturia, haematuria és hypertonia. A gyakori vesekövesség kimutatására ultrahangvizsgálat és pyelographia ajánlott. [Ref.: az urátkövek röntgensugár-áteresztők!]

A köszvényhez hasonló akut mono- vagy olygoarthritist számos betegség, pl. reumás kórkép, gonorrhoea, bakteriális és vírusfertőzés, psoriasis okozhat. A diagnózist az anamnézis, laboratóriumi leletek, vesekövesség, urátneuropathia igazolása segíti.

A köszvény gyakran az ún. metabolikus szindróma része: elhízással, dyslipoproteinaemiával, hypertoniával, a szénhidrát-anyagcsere zavarával, s mindezek következtében arteriosclerosis társul, tehát a cardiovascularis betegségek rizikó tényezőjének tekinthető.

Holländer Erzsébet dr.

A hyperurikaemia és köszvény kezelése. Gröbner, W. és mtsa (Innere Abteilung, Kreisklinik Balingen Akademisches Lehrkrankenhaus Tübinger Str. 30. 72336 Balingen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 210-213.

A kezelés célja a szérumhúgysavszint 5,5-5,0 mg%-ra történő csökkentése. Az étrendi ajánlások mellett a bázisterápia eszközei az uricostaticus és uricosuriás gyógyszerek. Mivel a gyógyszeres kezelés kezdetén gyakran jelentkezik köszvényes roham, az

első 3 hónapban 0,5–1,5 mg colchicin adagolása ajánlott.

Tünetmentes hyperurikaemiában (9–10 mg% húgysav-koncentrációig) elégséges az étrendi terápia. A diureticumok által kiváltott hyperurikaemia is ritkán indokol kezelést. A ciclosporin által okozott hyperurikaemia mérséklésére, az akut húgysavas nephropathia megelőzésére a cytostaticus kezelés előtt 2 nappal allopurinol adagolásának elkezdését javasolják.

Az étrendi kezelés alapelvei: az exogén purinbevitel csökkentése, elhízás esetén a testsúly mérséklése, az alkoholfogyasztás korlátozása és bőséges folyadékfelvétel. Alacsony energiatartalmú táplálkozás hatására a szérumhúgysavszint növekszik, a renalis kiválasztás csökken, a gyors fogyás ezért kerülendő.

A xantinoxidáz-bénítő allopurinol gátolja a hipoxantin-xantin és a xantin-húgysav transzformációt, a purin, ill. pirimidinszintézist. Az allopurinol napi egyszeri adagja 200–300 mg. Nagyobb dózisok alkalmazásakor a plazma oxypurinol koncentrációja és vele párhuzamosan a mellékhatások (gastrointestinalis zavarok, allergiás bőrtünetek, vasculitis, generalizált túlérzékenységi reakció, ritkán granulomatosus hepatitis és Lyell-szindróma) veszélye fokozódik. Veseelégtelenségben a mellékhatások gyakoribbak, ezért az adag megállapításakor a vesefunkciókat tekintetbe kell venni. Dializált betegnek a gyógyszer dialízis után kell adni.

A 6-mercaptopurint és azathioprint szintén a xantinoxidáz metabolizálja, ezért allopurinollal történő együttes alkalmazásuk kerülendő, vagy az allopurinol adagját kell csökkenteni. Az allopurinol növeli a kumarinszármazékok anticoagulans hatását, gátolja a theophyllin lebontását. A felsorolt mellékhatások és interakciók ellenére az allopurinol a köszvény elsőként alkalmazott szere. Abszolút javallatát képezi a húgysavas nephropathia és vesekövesség. Enzimdefektus következtében fellépő familiáris hyperurikaemiában (pl. Lesch-Nyhan-szindróma) is e gyógyszer ajánlott.

Az uricosuriás szerek a húgysav tubularis resorptiójának gátlásával csökkentik a hyperurikaemiát. Hatás-

mechanizmusukból adódik, hogy növelik a húgysav tubularis kicsapódásának veszélyét. Utóbbi bőséges folyadékfogyasztással és a vizelet alkalinizálásával csökkenthető. E csoportba tartozó gyógyszerek egyike a benzobromaron, az allopurinolhoz hasonló mellékhatásspektrummal. A másik szer a probenecid, mely ritkábban okoz emésztőszervi vagy allergiás bőrreakciót. Veseelégtelenségben mindkét gyógyszer kerülendő. Azathioprinrel kezelt betegek esetében az allopurinollal szemben az uricosurikumokat kell előnyben részesíteni.

Az uricosuriás szerek kombinálása allopurinollal – bár vannak kombinált készítmények is – nem terjedt el. Az akut köszvényes roham kezelésére sem az uricostaticus, sem az uricosuriás készítmények nem alkalmasak. A heveny tünetek megszüntethetőek nem szteroid gyulladásgátlókkal, colchicinnel és glukokortikoidokkal. Valamennyi szert kezdeti nagy adagban, 3–5 napig kell alkalmazni. Az első két gyógyszer hatástalansága, vagy a colchicinterápia során fellépő súlyos hasmenés esetén szteroidkezelés ajánlott.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

A glargin inzulin (Lantus) hatása rövidnek tűnik napi egyszeri adással: esetismertetés. Clement S., B-Wright, H. (Georgetown Univ., Div. of Endocrinol., Bldg. D, Room 232, 4000 Reservoir Rd., NW, Washington, DC 20007, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 1479-1480.

Az inzulinalógok családjában a legújabb a tartós hatású és a humán NPH-inzulinnál eredményesebben használható glargin inzulin, amelyet Lantus néven az Aventis cég forgalmaz. A készítmény az eddigi adatok alapján azért tartható előnyösebbnek a humán NPH-inzulinnál, mert napi egyszeri adással is biztosítható a bazális inzulinszükséglet.

A washingtoni szerzők betegének kezelésében a napi egyszeri glargin inzulin nem tudta biztosítani a 24 órás szükségletet. 53 éves 1-es típusú diabeteses betegről van szó, akinek eléggé nehezen lehetett 16 éve fennálló diabetesét jól beállítani. Legutóbb napi 4-szeri étkezés előtti inzulin lisprora és vacsora előtt adott ultralente inzulinra szorult. Mindezek mellett még diabeteses érszövődménye nem volt. Felvétele előtti napon igen erős alkoholizálás után fokoza-

tosan kialakuló eszméletvesztés és agyi góctünet jelentkezett, és CT-vizsgálattal masszív intracerebralis vérzést mutattak ki egyidejű ketoacidosisal. A heveny anyagcsere-kisiklást tartós intravénás inzulinfúzióval (óránként 1–2 E) tudták uralni, az ötödik napon szondán keresztül kezdték meghatározott összetételű és energiatartalmú táplálását. Így a napi energiabevitelt fokozatosan 1680 kcal-ra tudták emelni. A hatodik naptól fokozatosan elhagyták az inzulin infúziót és este 9 órakor 30 E glargin inzulin adtak. A bentlélet 6–12. napja között a beteg az esti 9 órák 30 E glargin inzulin mellett akkor kapott kiegészítő lisprot is, ha a sorozatosan mért vércukorszintje meghaladta a 11,1 mmol/l-t. Ilyen beállítás mellett is hyperglykaemiát lehetett észlelni többször is 2 órával a glargin inzulin beadása után. Ezért ötnapos ilyen periódus után a glargin inzulin 2 részre osztották, és reggel 9 órakor és este 9 órakor adták. Ekkor viszont a kora délutáni órákban hypoglykaemiát észleltek. Ismét változtattak a glargin inzulin adásán, és 12 óránként kapott a beteg 10 E-t. Így tudták a vércukor-ingadozásokat a leginkább kivédeni. Az eredmények azt bizonyították, hogy a szerzők által először egyszeri esti adagban adott glargin inzulin nem tudta biztosítani a 24 órás szükségletet és naponta többször kellett adni.

[Ref.: Az EASD 38. budapesti kongresszusán 2002. szeptember 4-én az egyik témakör a „Long-acting insulin analogues” volt. Ebben a heidelbergi A. Hamann és munkatársai egyik előadásukban azt próbálták bebizonyítani 378 1-es típusú inzulinnal kezelt betegükön, hogy a nyújtott hatású glargin inzulin bármelyik napszakban adva megfelelő hatást tud biztosítani egyszeri adással. Az előadásához számos hozzászóló támadta ezt a koncepciót azzal, hogy a tartós hatású glargin inzulin sem tudja napi egyszeri adagban biztosítani a 24 órás szükségletet, s ezért további vizsgálatok szükségesek az optimális adás (vagy adások) megtalálására.]

Iványi János dr.

Necrobiosis lipodica a MODY klinikai sajátága. Stride, A. és mtsai (Hattersley A, T. Dept. of Diab. and Vasc. Med., Barrack Rd., Exeter, EX2 5AX, Devon, Anglia): Diabetes Care, 2002, 25, 1249-1250.

A necrobiosis lipodica (vagy lipodica) diabeteses betegek 0,3–1,2%-ában fordul elő. A két típusos, leginkább erythematosus laesio látható, közepén atrophias résszel és legin-

kább a lábakon. Az előfordulás leginkább az 1-es típusú diabeteses betegek sajátossága, de 7–30%-ban a 2-es típusú diabeteseseken is láthatók ezek az elváltozások. A prevalencia 1-es típusú diabetesben 6,5%, 2-es típusban 0,4%. Az elváltozás kialakulásának mechanizmusa vascularis dysfunctióra, autoimmunitásra és genetikus faktorokra vezethető vissza.

A MODY-típusú diabetes fiatalokon jelentkező és inzulinra nem szoruló formája a cukorbetegségnek, amelyekre általában a 25 évnél fiatalabb kezdet, az autoszomális domináns öröklődés és a β -sejt-diszfunkció a jellemző. 5 génmutációt mutattak eddig ki a háttérben: glukokináz, hepatocita nukleáris faktor (HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β és inzulin promotor faktor-1). Eddig a MODY-típusú diabetesben a necrobiosis lipodica prevalenciáját és lefolyását részletesen még nem vizsgálták.

Az Exeterből származó szerzők az ott nyilvántartott diabeteses betegek 108 családjából 178 beteg között vizsgálták a MODY-típusú megbetegedés klinikai kritériumait és kapcsolatát a necrobiosis lipodicaival.

Összesen 5 család 5 betegén találták meg a bőrelváltozás típusos jeleit (1 betegben biopszia is történt). A bőrijelenség a betegeken átlagosan 19 éves korban fordult elő, 3 évvel a diabetes megnyilvánulása előtt és 5 évvel utána, tehát nem pontos rendszerességgel. 2 betegben a necrobiosis lipodica hívta fel a figyelmet a diabetes lehetőségére. A betegek szénhidrát-háztartása egyensúlyban volt és a necrobiosis lipodica diagnózisának felállításakor más diabeteses szövődményük még nem volt. 2 betegben 1 éven belül a bőrijelenségek nyom nélkül eltűntek, 3 betegben évek múltán is megmaradtak. Génmutációt biztonsággal csak 3 betegben tudtak kimutatni (HNF-1 α gén).

Mivel a vizsgált anyagban a MODY-típusú diabeteses betegek között a necrobiosis lipodica 2,8%-os prevalenciát mutatott, s ez az arány az 1-es és 2-es típusú diabeteses betegek között helyezkedett el, a szerzők úgy vélik, hogy a necrobiosis lipodica értékes marker lehet a MODY-típusú diabetes fennállására, különösen akkor, ha egyéb jellemzők is (25 év alatti életkor, a diabetes családi előfordulása) megtalálhatók.

Iványi János dr.

Rosiglitazon, glimepirid és metformin szerekkel való kombinációban 2-es típusú diabeteses betegekben. Kiayias, J. A. és mtsai

(Agisilaou 72 St., Sparti 23100, Görögország): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1251-1252.

2-es típusú diabeteses betegekben egyre inkább használjuk antidiabetikus szerek kombinációját, legtöbbször sulfonilurea és metformin együttes adását. A szerek különböző hatásmechanizmusa alapján ésszerűnek tűnik a kombináció azokban a betegekben, akik szénhidrát-anyagcseréjét egy szerrel már nem lehet megnyugtatóan egyensúlyban tartani. Természetesen ezen betegekben előbb-utóbb sor kerül az inzulinkezelésre, de a betegek egy része nehezen törődik bele a napi inzulinózásba, és mindent elkövet azért, hogy esetleg a per os antidiabetikumok többszörös kombinációjával megnyújtsa kezelését.

A sulfonilureák közül újabb készítmény a glimepirid (Amaryl), ennek a szer és a metformin kombinációját egészítették ki a görög szerzők harmadik szerként adott rosiglitazonnal, mivel az előzetes kombináció már nem biztosította a betegek szénhidrát-anyagcsere-egyensúlyát. A rosiglitazon PPAR- γ agonista (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) újabban elterjedő szer, eredetileg a troglitazon további fejlesztéséből állították elő (mivel hepatotoxicus hatása miatt a troglitazont kivonták a forgalomból).

38 görög, 2-es típusú diabeteses beteg már a maximális adagot kapta a glimepiridből (6 mg/nap) és a metforminból (2550 mg/nap), s szénhidrát-anyagcseréjét még így sem volt rendezhető. 20 férfi és 18 nő képezte a vizsgált csoportot, átlagos életkoruk 58,6 év, diabetesük átlagos időtartama 10,5 év, testtömegindexük 31 kg/m². A betegeket 2 csoportra osztották, a fenti glimepirid és metformin kombináció mellé az egyik csoport naponta 4 mg rosiglitazont, a másik csoport ennek dupláját, 8 mg-ot kapta.

Az eredmények meggyőzőek voltak a szénhidrát-anyagcserét illetően, mert mindkét csoportban a rosiglitazon beiktatása után a 20 hetes vizsgálat folyamán a kiindulási HbA_{1c} és az éhomi plazmacukorszint szignifikánsan csökkent. A hármas kombináció során a hypoglykaemiás események száma növekedett, a 8 mg-os rosiglitazon beiktatásával jelentősebben (28% vs. 18,6%). Az eredeti kombinációban szereplő glimepiridet és/vagy metformint csökkentették a rosiglitazon változatlanul hagyása mellett, s így a hypoglykaemiás események száma is csökkent. A betegek a rosiglitazont jól tűrték, májkárosodás nem fordult elő, a testsúlygyarapodás azonban elég jelentős volt, a 4 mg-os csoportban 4,2 kg, a 8 mg-os csoportban 4,6 kg.

A szerzők úgy látják, hogy a hármas kombináció még esélyt ad a betegek számára a további per os antidiabeticumkezelésre, arra vonatkozóan azonban nem nyilatkoznak, hogy a rezisztencia bekövetkezte mikor várható.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Akut mellkasi aorta dissectiója van-e a betegnek? Klompas, M. (Dept. of Med. Brigham and Woman's Hosp., 75 Francis St. Boston USA, MA 02115): *JAMA*, 2002, 287, 2262-2272.

A szerző 1966–2000 között a Medline-ban a nálunk leginkább aneurysma dissecans-nak nevezett kórképről 274 közlést talált. Közülük kiválasztott 21 mellkasi lokalizációjú, nem traumás eredetű és 14 napnál rövidebb ideje kezdődött, legalább 18 esetről beszámoló közleményt. Ezekben leírt tünetek gyakoriságának átlagából (zárójelben a 95%-os konfidenciaintervallum) azok szenzitivitására vont le következtetést.

Az USA-ban a sürgősségi osztályokra kerülő, mintegy évi 4,6 millió beteg közül 8,2% felvételének mellkasi fájdalom az oka. Közülük a proximális (ascendens) dissectio mortalitása a boncolási adat alapján 40–50% az első 48 órában, a túlélőkét 90%-ra teszik egy éven belül. A prompt diagnózis és a tercier központokban azonnal elvégzett műtét a 30 napos túlélést 80–85%-ra, a 10 éveset 55%-ra javította. Az aorta descendensre lokalizált esetek erőlyes antihypertensív kezelése a 30 napos túlélést 90% fölé, a 10 éveset 56%-ra növeli.

A diagnózis nem könnyű. A beteg először vizsgálóknak mintegy 15–45%-ában merül fel a kórkép gyanúja, kórházban nemritkán véletlen a felfedezés más diagnoszisosokra irányuló vizsgálatok közben. A felvételtől 24 órán túl felállított diagnózisok aránya a 39%-ot is elérheti, sőt, az esetek mintegy 10%-ában csak a boncolásnál derül ki. A leggyakoribb téves diagnoszisosok szívinfarctus, aminek akár típusos EKG-jelei is lehetnek, az anyagban 7% (4–14%), vagy stabil angina pectoris. Ilyen esetekben műhiba az anticoagulans, vagy fibrinolyticus kezelés.

A rizikófaktorok közül az anamnézisben magas vérnyomást 64%-ban (54–71%), Marfan-szindrómát 5%-ban (4–7%) talált. A többi (Ehlers-Danlos szindróma, Turner-szindróma,

bicuspidalis aortabillentyű, coarctatio aortae, kokainabusus, anamnézisben szívűtét, különösen aortabillentyű-pótlás) előfordulásáról a cikk nem közöl számadatokat.

Típusos panasz a hirtelen kezdődő hasító, vagy szaggató mellkasi fájdalom, mely nyakba, hátba, hasba sugározhat, migráló is lehet. A cikkben 95% (85–94%). Fájdalom nélküli eset igen ritka, de ilyenkor rendszertint egyéb tünetek is vannak.

A tünetek attól függenek, hogy a kialakult állumen melyik artéria lumenét szűkíti vagy zárja el, ami gócos idegrendszeri tüneteket, vagy pulzus vagy a vérnyomás oldalkülönbségét okozhatja (> 20 Hgmm). A dissectio gyakoribb az aorta ascendensen, főleg annak jobb oldalán, mint a descendensen, ezért főleg a j. coronariát érintheti. Az aortabillentyűkre terjedés regurgitációt, diastolés zörejt okoz, ami a cikkben 28%-ban (21–36%) fordult elő. A pericardiumba törés tamponádot okoz, szerencsére ez ritka.

A kóros mellkasröntgenlelet 90%-ban (87–92%) fordult elő, ezen belül kiszélesedett mediastinum 64% (44–80%), kóros aortakontúr 71% (56–84%), beleértve az aortagomb kiszélesedését, különbséget az ascendens és descendens átmérője között, vagy a kontúr elmosódottságát. 9%-ban (6–13%) talált ún. kalciumjelet, vagyis meszes intimárnyékot az aortakontúron belül. 16%-ban (12–21%) írtak le pleuráris folyadékgyülemet.

A szenzitivitás és specificitás magas foka alapján a diagnózis arány standardjai: MRI, CT, aortogram, transoesophagealis echokardiogram. Azonban ezeket csak klinikai gyanú alapján reális és gazdaságos elvégezni.

A 21 közleményből 20 retrospektív analízis volt. Az összesen 1848 beteg 10–97 éves korú volt. Kiválasztásuk nem egységes szempontok szerint, sőt több cikkben egy-egy tünet/paraméter alapján történt úgy, hogy egyes közleményekben jelentős számú betegben egyéb mellkasi vagy hasi (pl. ulcus pancreatitis) betegség derült ki. Az összesítésben szereplő tünetek nem mindegyikére volt adat mindegyik cikkben, vagy azok igen nagy számbeli különbséget mutattak. Csúpn 4 közleményben volt kontrollcsoport is. Mindezek alapján a statisztikából nem vonhatók le egészen pontos megállapítások. A szenzitivitás túl-, a specificitás alulértékelésére lehet számítani. Azonban a szerző 3 tünet (hirtelen kezdődő jellegzetes fájdalom, pulzus- vagy vérnyomás-különbségek és röntgennel a mediastinum vagy az aorta kiszélesedése) együttese 66 (4,1–1062,0) Likelihood

ratio-t jelent. Azonban a cikkben ismertett két betegben a mellkasi fájdalom mellett az egyikben pleuralis folyadékot, a másikban göcos neurologiai mozgáskiesést és kiszélesedésre gyanús mediastinumot találtak. Mindkettőnél indokoltak tartották a további (képalkotó) vizsgálatokat.

[Ref.: A közlemény érdeme, hogy jó összefoglalást nyújt a kórkép klinikumáról. Hangsúlyozza a részletes anamnézis jelentőségét és a fizikai leletek változatoságát. A gondos anamnézis és fizikai vizsgálat alapján a további diagnosztikus tevékenység céltartóan történhet, elkerülhető a felesleges vizsgálatok és azok költségei. Felmerülhet a gyanú, hogy ezt nem mindig hasznosítják megfelelően a biztosítók finanszírozási elvei. Nehézséget okozhat, hogy ebben a kórképben sem lehet mindig megfelelő anamnézist nyerni, vagy a mellkas-röntgenfelvételt a legjobb eredménnyel kecsgető álló helyzetben elvégezni. A statisztika gyengeségét maga a szerző is elismeri, de ennek kiküszöbölésére nyilván aligha volt lehetősége. Mindenesetre a cikkben leírt és kisebb kórházban vagy rendelőtintézetben is megállapítható tünettriász meglete esetén a diagnózis szinte biztos, ami azonnali intézkedést indokol.]

Szabó Rezső dr.

A pleuralis izzadmány. Light, R. W. (Pulmonary Disease Program, St. Thomas Hospital, and the Department of Medicine, Vanderbilt Univ. School of Medicine – both in Nashville USA); N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1971-1977.

A pleuralis izzadmánnyal kapcsolatos diagnosztikus kérdésekről tájékoztat egy szemléletes példával. 70 éves férfi, erős dohányos, anamnézisében congestiv szívbetegség, fokozódó nehézlégzés, jobb oldali belégzésre fokozódás, mellkasi fájdalom szerepel. Röntgenvizsgálattal bilaterális mellűri folyadékot találtak. Hogyan kell erről állást foglalni?

Az izzadmány okai sokfélék, az USA-ban a leggyakoribbak: congestiv szívbetegség, pneumonia és rosszindulatú tumor (cc.).

Az anamnézisen kívül a fizikális vizsgálati jelek régóta ismertek, gyakorlatilag változatlanok. Mindezeket az újabb képalkotó vizsgálatok értékesen kiegészítették. Ha cardialis eredetű, diuretikus terápia ajánlatos. Mellkascapcsolásra tulajdonképpen abban az esetben van szükség, ha az effusio egyoldali. Nagy mennyiségű folyadék esetében viszont legalább 1500 ml-nek a leszívása szükséges.

Már az izzadmány megtekintésekor értékes információ nyerhető: vé-

res exsudatumot malignus tumor (cc.), pulmonalis embolia, trauma és pneumonia egyaránt okozhat; ha a folyadék zavaros, rendszerint sejtűrűség vagy lipidaemia következménye. Putrid exsudatum valószínűleg anaerob bakteriális infekció következménye, ha vizeletszagú, feltehetően urinothorax az oka. A trans- és az exsudatum differenciáldiagnosztikája sem változott lényegesen. Elsősorban azt kell eldönteni, hogy lokális vagy általános betegségről van-e szó: ilyenek a congestiv szívbetegség, cirrhosis és pulmonalis embolia (PE). A Light-féle kritériumok csak annyiban mondanak újat, hogy az összefehérje vizsgálatán kívül differenciáldiagnosztikus szempontból az izzadmány és a szérum LDH-tükre, illetve a kettő hányadosa igazít utba.

Az exsudatum laboratóriumi diagnosztikus kritériumai közül a sejtmennyiség és -minőség segíti a klinikust, a különböző akut folyamatok differenciáldiagnosztikájában. Neutrophilia inkább parapneumoniás, pulmonalis emboliás és pancreatitis eredetű folyamatra gyanús, amennyiben a sejtek aránya az 50%-ot meghaladja, de előfordulhat malignus vagy tuberculosus izzadmányokban is. Mononuclearis sejtsszaporulat krónikus folyamatra jellemző. A kis lymphocyták malignus vagy tuberculosus pleuritisben szaporodnak meg, de *arteria coronariapass* után is megfigyelhetők.

Eosinophilia (> 10%) az esetek kétharmadában akkor észlelhető, ha vér vagy levegő kerül a pleuralis részbe; szokatlan tumor vagy tuberculosus esetén, kivéve a többszörös mellkascapcsolást. Előfordulhat gyógyszerérzékenységben (dandrolon, bromocriptin, nitrofurantion), asbestosisban, paragonimiasisban és Churg–Strauss-szindrómában. Nem újság, hogy infekció gyanújánál tenyésztésre van szükség.

Ha a glukózkoncentráció 60 mg/dl-nél alacsonyabb, felvethető, hogy a betegnek szövődmenyes parapneumoniás vagy malignus izzadmánya van; ritkábban haemothoraxban, tuberculosusban, rheumatoid arthritiben, Churg–Strauss-szindrómában és lupuspleuritisben fordul elő.

Az LDH-tükör a gyulladás mértékével párhuzamos, általában magas ismételt thoracocentesis után, vagy ha az alapbetegség progrediál. Citológiai vizsgálatra gyakorlatilag mindig szükség van, ha a sejtszám magas. Efectivitása kb. 70% metastaticus adenocarcinómában, szenzitivitása viszont hámszöveti carcinómában, lymphomában és sarcomában kisebb. Lymphoma esetében flow-citometria

végezhető klonális sejtpopuláció kimutatására. A tumormarkerek szenzitivitása viszont 50% alatt van.

Kezeletlen tuberculosus pleuritisben az izzadmány ugyan felszívódhat, de pulmonalis vagy extrapulmonalis formában a betegeknek több, mint felében újra jelentkeznek. 40%-ban a Koch-bacillus kultúra pozitív. Negatív tenyésztés esetén alternatív diagnosztika lehetőség az adenozindeamináz vagy az IFN- γ vizsgálata vagy polymeráz láncreakció (PCR a Mycobacterium DNS-ének kimutatására) a diagnózis alátámasztására. A pleuralis folyadék PCR-vizsgálata az esetek 99,9%-ában pozitív. Hasonló a specificitása az INF- γ -nak, ha 40 E/l felett van.

Egyéb vizsgálatokra speciális esetekben van szükség; ilyenek az izzadmány pH-jának gázmanometriás mérése. Ha a pH 7,20 alatti, pl. parapneumoniás izzadmányban, akkor mielőbb drenálásra van szükség. Ilyenkor a betegek életkilátásai igen rosszak, és a kémiai pleurodesis valószínűleg már hatástalan.

Emelkedett amilázszint pancreasbetegségekben és oesophagusrupturában fordul elő, egyébként az amilázmeghatározás nem rutin vizsgálat.

Az immunológiai vizsgálatok közül sor kerülhet antinukleáris antitest titer vizsgálatra, de nem annyira informatikus; lupuspleuritis vagy rheumatoid pleuritis diagnosztikáját a klinikai kép határozza meg.

Pulmonalis emboliában PE-ban a klinikai tüneteken kívül a vérben a D-dimer meghatározása a legajánlatosabb. Pozitív esetben viszont szükség van duplex szonográfiára az alsó végtagokon spirál CT-re, perfúziós tüdőszcintigráfiára vagy pulmonalis angiográfiára.

Érdekes, hogy az invazív beavatkozások ellenére sem lehet a betegek 15%-ában a diagnózist megállapítani, ideszámítva a torakoszkópiát és a pleurabiopsziát.

Bán András dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányzás elindítja a 2-es típusú diabetesesekben a tubulointerstitialis károsodást. Kanauchi, M. (First Dept. of Intern. Med., Nara Medical Univ., 840, Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-0183, Japan); Diabetes Care, 2002, 25, 1486-1487.

Egészen friss adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a dohányzás vesekárosodáshoz vezethet (Orth S. R. és mtsai:

Kidney Int., 1997, 51, 1669-1677; Gambaro G. és mtsai: J. Am. Soc. Nephrol., 1998, 9, 562-567). A vesekárosodás elsősorban a proximális tubulózokat éri. A tubulointerstitialis elváltozásokat mindeddig nem vizsgálták.

A japán szerző 48 betegén (2-es típusú diabetésesek) vesebiopszia segítségével vizsgálta munkatársai közreműködésével a dohányzás hatását a glomerularis és tubulointerstitialis struktúrára. A betegek előzetesen kérdőívet kaptak dohányzási szokásaikról (nap, évi adag stb.). A szövettani mintákban a glomerularis és tubulointerstitialis károsodásokat súlyossági fokozatok alapján kvantitatív módon értékelték. A glomerularis károsodásokat aszerint ítélték meg, hogy milyen százalékban találtak eltéréseket (< 15%, > 15%), a tubulointerstitialis károsodásokat (infiltratio vagy fibrosis) hasonlóan százalékos arányban. A két eltérés súlyosságának összevetése alapján alakítottak ki 3 csoportot, ezekhez még az arteriopathia meglétét is hozzá sorolták (enyhétől a súlyosabb elváltozásig csoportosítva). Az így kialakított, szövettani képre alapozott súlyossági fokokat állították párhuzamba a betegek dohányzási szokásaival.

Egyértelműen kitűnt, hogy az erős dohányzás és a legsúlyosabbnak talált veseelváltozások (a glomerularis és tubulointerstitialis egyaránt) között szignifikáns összefüggés van. Mindezeket kivül a fennálló diabetes tartama a vizeletben ürített fehérje mennyisége és a veseműködés beszűkülése, továbbá az arteriopathia súlyossága egyaránt szignifikánsnak összefüggésben volt a szövettani képben észlelt legsúlyosabb elváltozással. Bizonyítható volt tehát, hogy a dohányzás a diabetés betegek vesekárosodását egyformán kiváltja glomerularis és tubulointerstitialis szinten is.

Iványi János dr.

Egészségmegőrzés

Élvezeti szerek használatával – dohányzással és alkoholfogyasztással – kapcsolatos egészségkárosodások megelőzése. John, U. (Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Epidemiologie und Socialmedizin, Walther-Rathenau-Strasse 48, 17487 Greifswald Németország. Internet: <http://www.medicin.unigreifswald.de/epidem>); DMW, 2002, 127, 69-70.

A lapnak a megelőzés kérdéseivel foglalkozó cikksorozata keretében megje-

lent rövid közlemény bevezetőjeként leszögezésre kerül, hogy a dohányzás és alkoholfogyasztás talaján kialakuló egészségkárosodások/betegségek teljes köre azon epidemiológiai adatokon nyugszik, amelyek az e szerekkel élés, azok visszaélészerű használata vagy azoktól függőségi viszonyba kerülés esetén a relatív kockázat megnövekedettségét e tekintetben bizonyítják.

Míg a dohányzással összefüggésben inkább csak a hozzászokásról és függőségről, ill. az egészségkárosodások/betegségek dohányzáshoz társuló fokozott kockázatáról gyűlt össze máig számos adat, addig a rendszeres alkoholfogyasztás vonatkozásában körvonalazódott egy kockázati határ – nők esetében 20, férfiak esetében 30 g naponkénti tisztaszesz fogyasztás –, mely nem csak bizonyos megbetegedések, de a halálozás relatív kockázata fokozottságának is határértéke. Kitérve arra, hogy a káros és kóros alkoholfogyasztás definíciója a BNO-10-ből és DSM-IV-ből is kiolvasható, feleleveníti az alkoholfüggőség kórismézésének kritériumait.

Azon betegségek és halálokok számát, amelyek kockázatát a dohányzás fokozza 300-at meghaladónak (ezek együttdében „okozati” az összefüggés), amelyekét pedig az alkoholfogyasztás fokozza, 180 fölöttinek jelöli (utóbbi kiegészül megannyi sérüléssel és bal-esettel). Németországban az összhálozás együttdő a dohányzásra és alkoholfogyasztásra vezethető vissza; e két magatartásforma együtt a viselkedés megváltoztatásával megelőzhető halálokok legjelentősebb tényezője.

Ami a megelőzési törekvések jelenét illeti: egy észak-német régió közelmúltbeli felmérési eredményei szerint a dohányosok csupán 1,9%-a pedig valamely, az absztinencia elérését elősegítő készítmény – mindenekelőtt nikotinsubsztitúciós preparátum – használatára. Az alkoholfronton sem rózsás a helyzet. Az alkoholfüggők 70,9%-a annak ellenére sem kerül kapcsolatba az addiktológiai szakhálózattal, hogy 80%-uk évente legalább egyszer egy gyakorló vagy háziorvossal találkozik. A másodlagos megelőzés tetemes tartaléka éppen ebben, a gyakorló és háziorvosok általi korai beavatkozásban – idejekorán történő kórismézésben és kezelésben – rejlenek.

A korai felismerés legfontosabb eszköze a szűrés. Erre megfelelő technikák állnak rendelkezésre. A nikotinfüggőség kiszűrésére pl. egy hatkérdéses összeállítás, a Fagerstörmetest, az alkoholfüggőség és káros alkoholfogyasztás kiszűrésére pedig pl. a hétkérdéses Lübecker Alkoholabhangigkeits- und -missbrauchs-Screening-Test (LAST) alkalmas. A kérdő-

íves tesztek laboratóriumi vizsgálatokkal érzékenyíthetők.

Néhány, az országában az utóbbi években – részint kórházban fekvők, részint időskoriak körében, részint háziorvosi praxisokban – végzett szűrés főbb eredményeinek átnyújtását követően (mely adatok kiváltképp az alkohollal kapcsolatos egészségkárosodások és alkoholfüggőség férfiak körében talált prevalenciája tekintetében „íjesztőek”), felvázolja a másodlagos megelőzés hatékonyságának fokozását célzó, stratégiai fontosságú teendőket, amelyek megvalósítása akár csak gazdasági szempontok miatt sem tűr halasztást. Ezek közt a rövid intervenciók technika széles körű gyakorlattá válása épp úgy szerepel, mint az orvosok továbbképzés keretében történő felkészítés a „motiváló beszélgetés”-re, a drogtanácsadó szolgálat vagy a konziliáriusi rendszer tökéletesítése. A másodlagos megelőzési program a gyakorló és kórházi orvosok együttműködését igényli.

[Ref.: Némi maliciával azt is mondhatnók, hogy a rövid közlemény – a dohányzással és az alkoholfogyasztással kapcsolatos egészségkárosodások/betegségek számának megjelölését, valamint a benne közölt konkrét felmérési eredmények leszámításával – lényegi mondanóját tekintve csupán ismétli azokat az elveket, amelyeket a WHO Alma Ata-i Deklarációjában szereplő tétel (hogy ti. az egészségügy sem az egészség, sem az élet megtartásában nem számíthat mindaddig átütő sikerre, ameddig a társadalmak választ nem találnak az alkoholizmus kihívására) közismertté válása óta a stratégia vonatkozásában már sokan mások is megfogalmaztak. Talán ha bonckéssel nyúlt volna ahhoz a kérdéshez, honnan a gát, amely a gyakorló és háziorvosok, valamint az élvezeti szerekkel visszaélők között kommunikációs szinten fennáll, és annak eliminálásához eddig nem ismert fogástechnikát nyújt; talán ha (Keller évtizedekkel ezelőtti tézisének – „Az orvosok képesek az alkoholizmus kórismézésére, ha a hajlandóságuk megvan rá” – élet csorbítandó) receptet nyújtana át arra nézve, hogyan lehet a gyakorló és háziorvosok tömegének hajlandóságát nagymértékben fokozni, a közlemény inkább hordozná annak ígéretét, hogy jókorát lendít az élvezeti szerek használatával – dohányzással és alkoholfogyasztással – kapcsolatos egészségproblémák másodlagos megelőzése ügyén.]

Péter Árpád dr.

Endoszkópia

Argon plazma koaguláció a gastroduodenalis endoszkópiában. Avagy: eljött-e a lézer leváltása-

nak ideje? Canard, J. M., Védrenne, B. (Centre Médico Chirurgical du Trocadéro, Párizs, Franciaország): *Endoscopy*, 2001, 33, 353-357.

Az argon plasma koaguláció (továbbiakban APC) egy nemrég bevezetett eljárás a gastrointestinalis endoszkópiában, mely egyre népszerűbbé válik. Elterjedtsége felveti a kérdést, hogy néhány vagy valamennyi indikációban helyettesítheti-e a lézert. Előnyei: hatásos, biztonságos, közben tartható a koagulációs mélység, a fém stenteket nem károsítja, kevés füstöt és gőzt fejleszt. Berendezése mobilis, az applikátorok olcsók, kézhezállók, időtállóak és könnyen karbantarthatók. Jelen cikk szerzői 300 esetük tapasztalatairól számolnak be, az indikációk összefoglalása és irodalmi összefüggések mellett.

A legjobb eredmények a haemorrhagiás laesiók kezelésekor érhetők el (angioma, görögdinnyegyomor, vérző fekélyek, radiációs proctitis).

Bár első megközelítésben az APC azonos vagy kissé jobb hatékonyságú a lézernél csökkent szövődésményráta mellett, ugyanakkor az eddigi közlemények szerzői eredményeiket minden indikációban összefoglalóan adták meg, és hiányoztak az eljárás technikai részleteinek adatai is. Az egyes vizsgálok hatékonysági kritériumai is különfélék voltak. Az APC szövődésményei közül a perforáció gyakorisága 0,31% (eddig 1 eset). Egy esetben bélgázrobbanást is észleltek. Enyhébb szövődésmények még: submucosus emphysema, gyulladásoos polypus.

A radiációs proctitissal kapcsolatosan 9 közlemény született 129 eset feldolgozásából, melyből a szerzők esetszáma a legnagyobb. Ezen esetekben az APC a lézernél is előnyösebbnek látszik, főleg a (lézernel) eredménytelenül kezelt betegekénél. Az APC-t a szerzők 94%-ban hatásosnak találták. Szerzők anyagában szövődésmény 14%-os előfordulása volt (szűkület, fájdalom, perforatio, kiterjedtebb necrosis). A szövődésményráta az alkalmazott energiától függ. 45 W-nál alacsonyabb energiával a törékeny, elvékonyodott rectumfal sérülése elkerülhető.

Görögdinnyegyomor kezelésekor az APC azonos hatékonyságúnak látszik a lézernel. A szerzők vérzés megszüntetésére itt 90% hatékonyságúnak találták. Görögdinnyegyomor esetében még további vizsgálatok szükségesek.

Vérző pepticus ulcusban az APC ugyanolyan hatékony, mint az electrocoagulatio.

Rectumcarcinoma esetet a szerzők 21-et láttak el, melyek közül 6 beteg

tumora körkörös és szűkítő jellegű volt. A vérzés itt is teljesen megszűnt. Az APC ekkor nem volt elegendő, műtét vagy stent alkalmazása vált szükségessé. Ennek ellenére az APC hasznos lehet a rectumtumor irradiációs kezelése alatt, mivel a műtét elodázható, és az elzáródás és a rectalis szindróma tünetei megszüntethetők. Mindemellett még e területen is további vizsgálatok szükségesek.

Barret-oesophagus eseteiben is használták az APC-t. Ugyanakkor az új laphám 30%-ban befedheti a dysplasiás területet, így az endoszkópos kezelés nem biztos, hogy hatékonyan csökkenti a carcinoma kialakulásának veszélyét. A Barret-oesophagus APC-kezelésével kapcsolatosan további prospektív tanulmányok szükségesek még.

Cardia- és nyelőcső-neoplasia tekintetében az APC és a lézer eredményessége között nincs lényeges különbség. A stenten átnövő tumor esetében azonban az APC azért a legjobb választás, mert az nem károsítja a fém stenteket.

Összefoglalva 3 indikációcsoportot állíthat fel:

1. Az APC fenntartás nélkül előnyben részesítendő a lézernel: (angiodysplasia, görögdinnyegyomor, vérző pepticus ulcus, obstruált stentek, postpolypectomiás és postmucosectomiás residuumok).

2. A technikai részleteket is közlő további vizsgálatok szükségesek (neoplasticus dysphagia).

3. Az APC használata megengedett (nagy villosus adenomák, gyomor és rectum carcinoma).

Az APC-technika jelenleg is fejlődik, használata terjed és ennek folytatása várható. A további, szigorúan pontos vizsgálatok azonban feltétlen szükségesek.

Fonó Gábor dr.

Genetika

Az asthma, az allergia és a légúti hiperreaktivitás nincs kapcsolatban a béta₂-adrenoceptor génnel.

Emala, C. W. és mtsai (Department of Anesthesiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, 630 W. 168th St, PH 525, New York, NY 10032, USA): *Chest*, 2002, 121, 772-731.

Családi és ikervizsgálatok alapján az asthma és az allergia kifejlődésében genetikai hajlam mutatható ki. A legnagyobb mértékű összefüggés monozygota ikrekben észlelhető, de

azokban a családokban, amelyekben legalább az egyik szülő asthmás, a gyermekek asthmás rizikója két-háromszorosra az átlagosnak. Újabb genetikai vizsgálatok szignifikáns összefüggést mutatnak az emberi 5. kromoszóma hosszú karja (q) és az asthma, az allergia, a légúti hiperreaktivitás, továbbá az emelkedett IgE-szint között. Ezen a területen több olyan gén található, melyeknek az asthmahoz, illetve az allergiához való kapcsolata elképzelhető. Már régebben felmerült, hogy az asthma háttérében a béta-adrenoceptor funkció öröklött vagy szerzett diszfunkciója állhat, és ezt a feltételezték a béta-receptor-agonisták sikeres klinikai alkalmazása is alátámasztotta. Azonban ennek ellenére, az asthma, az allergia, a légúti hiperreaktivitás és a béta₂-adrenoceptorok kapcsolatát eddig nem sikerült egyértelműen bizonyítani, illetve kizárni.

A szerzők ezért a béta₂-adrenoceptor gén hat polimorf markerének felhasználásával vizsgálták az adrenoceptor génpárok (allelék) és az asthma, az allergia, illetve a metakolinra adott válasz kapcsolatát szigorú klinikai és genetikai kritériumok alapján kiválasztott 8 család 49 tagjánál. Az autoszomális domináns öröklődés valamennyi családban azonos volt. A 49 vizsgált személyből 25 volt asthmás, 2 anamnézisében gyermekkori – a vizsgálat idején már tünetmentes – asthma szerepelt, 22 esetben asthmát nem lehetett igazolni, metakolin pozitívítás a vizsgáltak 55, allergia 57%-ában volt kimutatható. A béta₂-adrenoceptor gén 6 különböző intragenetikus markerét vizsgálták. A nonparaméteres analízis szerint nincs összefüggés a béta₂-adrenoceptor gén vizsgált markerei és az asthma között. A parametrikus kizárásos analízis nem mutatott szoros pozitív kapcsolatot az asthma, az allergia, illetve a metakolinra bekövetkező légúti hiperreaktivitás és a vizsgált polimorf markerek között. A béta₂-adrenoceptor polimorfizmusát markerként használva a béta₂-adrenoceptor génpárok családon belüli öröklődését a betegség polimorfizmusának öröklődésével hasonlították össze. Megkísérelték az asthmával és allergiával vélhetően összefüggésben lévő genetikus locusokat meghatározni. További vizsgálatok szerint a bronchialis hiperrezeptivitás és az 5. kromoszóma q között genetikai összefüggés van. Egyes kutatók szerint az 5. kromoszóma q különös érdeklődésre tarthat számot, mert számos citokin és béta₂-adrenoceptor génje is itt található.

Úgy vélik, hogy a kutatások alapvető nehézsége az, hogy a fenotípus

nehezen határozható meg. A genetikai ismeretek bővülése alapján valószínű, hogy az asthma egy poligénes megbetegedés, melynek kialakulásában környezeti hatásoknak is jelentős szerepük van. A β_2 -adrenoceptor gén mutációja feltehetőleg a betegség súlyosságát befolyásolja azoknál, akiknél a betegség(ek) manifesztációjához szükséges genetikai és környezeti feltételek fennállnak.

Károlyi Alice dr.

Az asthma genetikája. Cookson, W. O. C. (Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Roosevelt Dr., Headington, Oxford OX3 7BN, Anglia): Chest, 2002, 121, 75-135.

Az asthmás betegek száma a világon 155 millió körül van, és a betegség prevalenciája az elmúlt 30 évben – valószínűleg a csökkenő gyermekkori fertőzések következményeként – folyamatosan emelkedik. Az asthma patogenezisében genetikai és környezeti tényezők szerepelnek.

A genetikai vizsgálatok során először a 4. kromoszóma hosszú karja (q) és az asthma kapcsolatát sikerült bizonyítani, és bár számos további gén oki szerepe felmerült, az utánvizsgálatok egyértelmű összefüggést csak kevés esetben (5., 6., 12., 13. kromoszóma) igazoltak.

Az 5q31 kromoszóma befolyásolja az IgE-szintet, az eosinophilia mértékét, valamint számos olyan gént (IL-4, IL-13, IL-5, CD14 és a granulocita/macrophag kolóniastimuláló faktor), amely képes modulálni az atópiás választ. Úgy látszik, hogy emberben van egy alkati, a citokinrendszerrel egyértelműen összefüggő humorális, valamint egy celluláris immunválasz komponens, ami atópiára hajlamosít. További vizsgálatok kimutatták, hogy az IgE-szint az 5. kromoszóma polimorfizmusával van összefüggésben. A genetikai kapcsolatok térképe szerint valószínű, hogy az atópiát legalább 2 génnel van kapcsolatban.

A 6. kromoszóma MHC (major histocompatibility complex) régiója az asthmával kapcsolatos fenotípussal van összefüggésben, és feltehetőleg az asthmás betegségeket befolyásoló fontos terület. Az MHC számos veleszületett és szerzett immunitást hordozó molekulát tartalmaz. Ugyanakkor az asthma fenotípus is komplex, mivel gyulladáshoz és allergiás komponenseket egyaránt tartalmaz. Az MHC II. osztály génei bizonyos allergénekre történő reakciókat befolyásolnak. A nem osztályozott MHC gé-

nek az asthma gyulladáshoz komponenseiben játszanak szerepet.

A 11. kromoszóma q-jának polimorfizmusa kapcsolatban van az atópiával, az asthmával, a bronchiális hiper szenzitivitással és a súlyos atópiás dermatitisszel. Allergiás betegségeken történt családi eredetvizsgálat maternalis hatást bizonyított.

A 12. kromoszóma hosszú karja (q) valószínűleg az atópiát fő helye. A régió feltérképezése után várhatóan lehetséges lesz a gén pozicionális klonozása.

A 13. kromoszóma q14 rész is tartalmaz atópiás helyet, továbbá ez a kromoszómális régió az immunglobulin- (IgE-, IgA-) termelést is befolyásolja. Lehetséges, hogy a humorális immunrendszer szabályozása itt van kódolva.

A genetikai vizsgálatok szerint egyéb betegségek is hatással vannak az asthmára és az atópiára. Úgy tűnik, hogy egyes gének, illetve géncsaládok azonosak több gyulladáshoz és immunológiai betegségekben. A szerzők úgy vélik, hogy gének felfedezésének legfontosabb eleme annak a megismerése/meghatározása, hogy mi jellemzi a markereket és a betegség kapcsolatának labilitását (LD). A továbbiakban olyan géntípusozási és statisztikai módszereket kell kifejleszteni, amelyekkel egyetlen nukleotid polimorfizmusa is vizsgálható.

Károlyi Alice dr.

A interstitialis tüdőbetegségekre való genetikai hajlam. Bois, R. M. (Royal Brompton Hospital, Sidney St, London, SW3 6NP, Anglia): Chest, 2002, 121, 14S-20S.

A diffúz interstitialis tüdőbetegség összefoglaló elnevezés, amely több kórképet foglal magában. Ezek közül a legfontosabb az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF), ami a legsúlyosabb diffúz tüdőbetegség, továbbá azok a diffúz tüdőbetegségek, amelyeket *tévesen* IPF-nek kórismének. Valamennyi diffúz pulmonalis elváltozás genetikailag komplex betegség, ezért e kérdéskör vizsgálata igen nehéz. Valószínűleg látszik, hogy számos gén szerepel a folyamat kialakulásában, továbbá, hogy egy, esetleg több gén polimorfizmusa van hatással a betegség súlyosságára és progressziójára. A diffúz tüdőbetegségek tanulmányozása családvizsgálatokkal, illetve a betegség genetikai polimorfizmusának kontrollhoz való viszonyítása (ideális arány 2:1) alapján történik. A fenotípus lehető legpontosabb megismerése céljából először meghatározták a szó-

ban forgó gén egyszerű polimorfizmusát, majd elkülönítették az azonos génen belüli többszörös polimorfizmust. A klinikai és genetikai adatokat matematikailag elemezték/értékelték három jól meghatározott klinikai kohorszban (szisztémás sclerosis, sarcoidosis, IPF).

Szisztémás sclerosisban specifikus nukleáris antigének elleni antitesteket találtak. Meglepő, hogy egy személyben csak *egyetlen* antitest mutatható ki. Ezek az antitestek jellemzőek a betegség belső szervek manifesztációjára (bőr, vese, tüdő stb.). Az autoantitesttermelés jelentős genetikai befolyás alatt áll. Kísérleti adatok alapján feltehetőleg, hogy a tumornekrózis faktor (TNF) locus polimorfizmusa sclerodermás betegekben gyakoribb az átlagosnál, és az autoantitesttermelést kiváltó immunreakció a perifériás T-sejtjeinek proliferációjával van összefüggésben.

A sarcoidosis genetikai predispozíciójának lehetőségét a különböző etnikai csoportokban és rasszokban észlelhető eltérő prevalencia, valamint a családi halmozódás támasztja alá. A sarcoidosis granulomatosus megbetegedés, melynek kiváltó oka ugyan ismeretlen, de az ma már egyértelmű, hogy CD4⁺ T-sejt által vezérelt folyamatról van szó. Ezért az MHC gének szerepe a legvalószínűbb. Úgy vélik, hogy az MHC géncsaládba tartozó gének módosíthatják az antigén tulajdonságú peptidek és a CD4⁺ T-lymphocyták viszonyát, és ennek következménye a granulomatosisos válasz. A citokinek közül a TNF-alfa szerepe bizonyított sarcoidosisban. A TNF gén a 6. kromoszóma III. osztályú MHC régiójában van. Több adat támasztja alá a kemokinek, a D-vitamin-receptor, a természetes rezisztenciával összefüggő macrophagproteint (NRAMP) és az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gén polimorfizmusának szerepét a sarcoidosis kialakulásában/lefolrásában.

Az interstitialis pulmonalis fibrosis (IPF) tanulmányozása nem könnyű, mert ritkán előfordul és különböző klinikai fenotípusba tartozó betegségről van szó. A familiáris IPF esetében remélhető, hogy az összefüggések analizése alapján az alapvető genetikai faktorok felderíthetők lesznek. A protein C gén családon belüli mutációja már bizonyított, és ez a tüdőben lévő protein csökkenését, illetve hiányát okozza. A sporadikus IPF genetikai hátterével csak kevesen foglalkoztak. Feltehető, hogy esetleg összefüggés van a betegség súlyossága és bizonyos citokinek között.

A továbbiakban vizsgálni kell, hogy a tüdőben mely gének felelősek

az oxidáns/antioxidáns, proteáz/antiproteáz, T-helper1/T-helper2 és angiogeneticus/angiostaticus folyamatokért. További, mindenre kiterjedő kutatásokra van szükség az IPF kialakulásában és lefolyásában szereplő gének feltérképezéséhez. A genetikai bázis és a klinikai fenotípus meghatározása csak több centrum együttműködésével lehetséges.

Károlyi Alice dr.

A krónikus obstruktív légzőszervi betegség genetikája. Silverman, E. K. (Channing Laboratory, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, 181 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA); Chest, 2002, 121, Suppl. 1S-6S.

Bár a krónikus obstruktív légzőszervi betegség (COPD) kialakulásának legfontosabb környezeti rizikófaktora a dohányzás, a dohányzás és a következményes légúti obstrukció mértékében jelentős egyéni különbség észlelhető. Egyes esetekben a COPD súlyossága és az elszívott cigarettamennyiség között egyenes összefüggés van, máskor a dohányzás ellenére a légzésfunkciós értékek a normális tartományban maradnak. Úgy tűnik, hogy a COPD kifejlődésében genetikai faktorok is szerepet játszanak. A szerzők áttekintik az α_1 -antitripszin- (AAT-) hiány és a COPD kialakulásával kapcsolatos irodalmat, és beszámolnak a súlyos, korán kialakuló COPD-vel kapcsolatos saját kutatásairól.

Az AAT proteázinhibitor (PI), amelyről feltételezik, hogy jelentős szerepet játszik az emphysema kifejlődésében. A PI locusa polimorf. Fehér emberekben az AAT-szintért felelős leggyakoribb génpárok (allélek): M (95%), S (2–3%) és Z (1%). Teljes AAT-hiány esetén a PI helyen öröklötten nincs génpár. A 2 db Z, vagy Z + 0 génpárt hordozó dohányosok között gyakoribb a súlyos, fiatal életkorban kialakuló pulmonalis károsodás, mint a nem dohányzók esetében, az összefüggés azonban nem abszolút érvényű. Ezért feltételezik, hogy a COPD kifejlődésében *egyéb* genetikai faktoroknak is szerepük van.

A COPD kialakulásában feltehetően szerepet játszó géneket (D-vitamin-kötő fehérje gén, cystás fibrosis transzmembrán regulátor gén, ABO-vércsoport, α_1 -antikirometripszin, tumornekrózis faktor-alfa) többen tanulmányozták, az eredmények azonban ellentmondásosak. Átlagos populációban, rokonok között és ikreken

végzett vizsgálatok bizonyították, hogy a pulmonalis funkciók egyéni különbségében genetikai faktorok is szerepet játszanak. A súlyos, fiatal korban fellépő COPD családi (első és másodfokú rokonság) előfordulásának tanulmányozása során megállapították, hogy első fokú rokonság esetén egyes fenotípusokban más a dohányzás okozta károsodásokra való érzékenység. E beteganyagban – az irodalmi adatokkal ellentétben – a dohányzó nők dominanciáját mutatták ki. Az észlelet oka nem ismert, de feltételezik, hogy a nők fokozott érzékenységének biológiai alapja (hormonális, egyéb?) van.

A korai COPD összefüggéseinek elemzéséhez a nem súlyos AAT-hiányosok esetében a PI-típust, mint genetikai markert használták és nem mint a betegség génjét. A dohányzás és az AAT-szint összefüggését különböző programokban vizsgálva megállapították, hogy bár a PI M és a PI MZ esetén a FEV₁ általában normális, PI Z esetén a normálistól eltér. Így még ilyen jól meghatározott gén setében, mint a PI is nehéz a betegséggel összefüggő fenotípust meghatározni. Úgy vélik, hogy az összefüggések és a családi kapcsolatok vizsgálata értékes eszköz lehet a COPD genetikai rizikófaktorainak meghatározásában.

Károlyi Alice dr.

Intenzív betegellátás

Hypocapnia. Laffey, J. G. és mtsai (Dept. of Critical Care Medicine, the Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, ON M5G 1X8, Kanada [Dr. Kavanagh, M. B.]); N. Engl. J. Med., 2002, 347, 43-53.

Az emberi szervezet a kifejezett hypocapniát is jól tűri. Az alacsony artériás széndioxid-tenzió a fiziológiásan vagy arteficiálisan fokozott elimináció eredménye. Egyik speciális formája az artériás hypocapniának az alacsony kis vérköri átáramlás, például cardiopulmonalis resuscitatio kapcsán, amikor a centrális vénás vérben hypercapnia van acidosisal, az artériás oldalon pedig hypocapniás alkalosis.

Terápiás hypocapniát alkalmaznak koponyasérülés okozta intracranialis nyomásfokozódásban – széles körben használt útmutatók szerint –, valamint újszülöttekben és műtéti narkózisok során. A profilaktikus és a tartós terápiás hypocapnia hasznát viszont semmi sem bizonyítja.

A cikk a hypocapnia patofiziológiai hatásait, kísérőjelenségeit logikusan, jó ábrákkal magyarázza el. Áttekintést ad az alkalmilag kialakuló hypocapnia és a kritikus állapotokban gyakran előforduló hypocapnia hatásairól is.

Hypocapnia és az agy. Az intracranialis hypertensio következményeit (beékelődés, csökkent perfúzió) megelőzheti vagy megakadályozhatja a hypocapnia révén létrejövő agyi térfogat-csökkenés. Ugyanakkor kedvezőtlen lehet a csökkent perfúzió okozta oxigénellátási zavar. Korábban széles körben elfogadott „inverz steal” mechanizmusról is bizonyított, hogy nem létezik, azaz a hypocapnia a normális erek vasoconstrictiójával nem javítja a károsodott vérellátás területének keringését. A hypocapnia fokozza a rohamaktivitást, és a neuronális ingerlékenységet és az anaerob anyagcserét. A hypocapnia, még rövid időn keresztül is, igen káros a koraszülöttek agyára, tartós neurológiai károsodást hozhat létre. Hirtelen megszüntetése pedig reaktív hyperaemia révén intracranialis vérzést provokálhat. Traumás agysérülés kapcsán sem ajánlható a tartós vagy profilaktikus hyperventilatio kedvezőtlen hatásai miatt. Akut stroke-ban sem igazolódtak előnyös hatásai. A műtéti narkózis során alkalmazott hyperventilatio különösen idős betegekben reverzibilis kognitív és pszichomotoros károsodást okozhat. A pánikrohamok és a hypocapnia összefüggését is vizsgálják. Nagy magasságokban az egészséges alpinisták tartós neurológiai károsodást szenvedhetnek, aminek oka az újabb vizsgálatok szerint a hypocapnia és nem a hypoxia.

Hypocapnia és a tüdő. Növeli a légúti ellenállást bronchospasmus kialakítása és a microvasculatura permeabilitásának fokozása révén. Ennek a mechanizmusnak szerepe lehet az asthma roham fokozásában. Emellett a hypocapnia a surfactantfunkció csökkentése révén is rontja a tüdőcompliance-t. Fokozza a hypoxiás pulmonalis vasoconstrictiót, rontva az intrapulmonalis shunthatányadot és a szisztémás oxigenizációt. A hypocapnia ezen hatásai többnyire megszüntethetők szén-dioxid-belégzéssel. Egy kis esetszámú tanulmány szerint a hyperventilatio önmagában ronthatja az akut tüdőszérülést. Az újszülöttek bronchopulmonalis dysplasiájában oki szerepe lehet a hypocapniának és a hyperventilációnak.

Hypocapnia és a cardiovascularis rendszer. Az akut hypocapnia csökkenti a szívizom oxigénellátást, míg fokozza az oxigénigényt a megnöve-

kedett myocardialis kontraktilitás és a szisztémás vascularis rezisztencia révén. A hypocapnia növeli a thrombusképzést is a thrombocytágregáció fokozása révén, s így szerepe lehet az akut coronariaszindróma kialakulásában. Az arhythmikiák kialakulásában is részt vehet többféle mechanizmussal.

Hypocapnia és szív-tüdő interakció. A pangásos szívbetegségben szenvedők centrális alvási apnoeában is szerepet játszik a hypocapnia.

Hypocapnia és az emberi fejlődés. A terhes nők artériás szén-dioxid-szintje kb. 10 Hgmm-rel alacsonyabb, mint a nem terhes nőké. További minimális, akár csak rövid idejű csökkenésnek is súlyos következményei lehetnek a magzatra.

A cikk alapvetően a hypocapnia kevésbé ismert veszélyeire kívánja felhívni a figyelmet.

Futó Judit dr.

Az internet veszélyei

A vakcinálás elleni honlapok tartalma és szerkesztési sajátosságai. Wolfe, R. M., Sharp, L. K., Lipsky, M. S. (Dept. Family Med., Northwestern Univ., Feinberg School of Medicine, 710 N. Lake Shore Dr., Room 1417, Chicago, IL 60611, USA); JAMA, 2002, 287, 3245-3248.

A védőoltások a biomedicina és a közegészségügy egyik legnagyobb eredményének tekinthetők. Ennek ellenére az elmúlt néhány évtizedben növekvő számban alakultak vakcinálás elleni mozgalmak, melyek megkérdőjelezzik a vakcinák biztonságosságát és hatékonyságát. Annak ellenére, hogy a felmérések szerint az USA-ban ugyan a szülők többsége támogatja a védőoltásokat, 25%-uk mégis úgy véli, hogy a túl sok vakcina gyengíti a gyermek immunrendszerét és 23% egyszerűen túl soknak tartja a vakcinák számát.

Egy felmérés szerint az USA felnőtt lakosságának 80%-a használja arra az internetet, hogy egészségügyi információkat szerezzen. Ezen belül 52% úgy véli, hogy az online honlapok információi „csaknem teljes egészében”, vagy „többségében” hitelt érdemlőek. Ezen internetezők közül azok, akik védőoltásokkal kapcsolatos információkat keresnek, találkoznak antivakcinációs véleményekkel. Miután a szakirodalomban csak nagyon kevés publikáció történt ezek rendszeres elemzéséről, a szerzők ezt a célt tűzték maguk elé.

A szerzők 10 kereső rendszert vizsgáltak (mint AltaVista, EuroSek, Excite, Lycos, Yahoo stb.) és 772 adatot elemezve 12 antivakcinációs honlapot találtak, ezek kapcsolódásai még további 10-et eredményeztek (ti. a szerkesztés olyan módját alkalmazzák, hogy egy címre klikkelve, az további címek felsorolását is tartalmazza).

Elemezve ezeket az antivakcinációs „véleményeket”, 100%-uk állítja, hogy a vakcinák „idiopathicus” megbetegedésekhez vezetnek. Leggyakrabban ez az autizmus – főleg MMR-hez, és/vagy DPT-hez kötvé, továbbá hirtelen csecsemőhalál szindróma (SIDS), immuniszfunkciók, diabetes, idegrendszeri zavarok, allergiás rhinitis, ekzema, asthma. 95%-uk szerint a vakcinálás erodálja az immunrendszert, ugyancsak 95%-uk szerint nem kielégítően ismertetik a mellékhatásokat. Az antivakcinációs ismertetések 91%-a szerint a vakcinálási politikát a profit motiválja. 64% foglalkozik azzal, hogy legálisan hogyan lehet kikerülni a védőoltást, és végül 55%-uk emócióktól terhelten eseteket ismertet, melyekben gyermekek haltak meg, vagy súlyosan károsodtak védőoltás következtében. Természetesen sok adat található az interneten arról, hogy vakcinálás helyett „alternatív medicinális” eszközökkel (pl. homeopathia) lehet egészséget biztosítani stb.

[Ref.: *Míg a mai liberalizmus uralkodik a fejlett társadalmakban, mely lehetővé teszi, hogy közveszélyes ostobaságokat lehessen terjeszteni, keveset lehet ez ellen tenni, annál is inkább, mert az orvostársadalom ódzkodik a népszerűsítő feladatoktól. A védőoltások ellen fellépés káros, sőt katasztrofális hatása csak egy későbbi időpontban válhat érzékelhetővé, ha már jelentős %-ot alkotnak a nem védőoltottak, addig véd a csoportimmunitás.*

A dolog másik oldala, hogy valóban sok vakcinát kapnak a gyermekek parenteralisan, az egyetlen kivétel ma az orális polio. Mindehhez hozzátehetjük, hogy mintegy 30 további vakcina vár indokolatlan bevezetésre. Így minden támogatást szükséges megadni azoknak a kutatásoknak, melyek alternatív bevételi módokat keresnek (oralis, nasalis), vagy akár transzgenikus növények alkalmazására irányulnak.)

Kétyi Iván dr.

Onkológia

Egy onkológiai központ működéséhez szükséges feltételek. Információs technológia, leletdokumentáció és telekommunikáció.

Bumm, R., Siess, M., Lange, M. és mtsa (Chirurgische Klinik der TU München, Ismaningerstrasse 22, 81675 München, Németország); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 907-912.

A szerzők egy hatékonyan működő interdiszciplináris tumorterápiás központ megszervezését, a szükséges infrastruktúrát, személyi és tárgyi feltételeit, működését mutatják be. Kifejlesztettek egy intelligens, intranet alapú onkológiai dokumentációs és konferenciaszoftvert (onkofil), ami a digitális média felhasználásával egy naponta ülésező tumorbizottság működését teszi lehetővé. A tumorterápiás központ létrehozását a jelenlegi, több szempontból is javításra szoruló onkológiai betegellátás sürgette.

1999-től a müncheni egyetemen (Technische Universität München, rechts der Isar) a korábbi, függetlenül működő, egymással sokszor nem kompatibilis elektronikus adatátviteli rendszerek helyett létrehozta egy TCP/IP alapú helyi számítógépes hálózatot (LAN, intranet), mely külső felhasználótól független, az internet-től tűzfalal védett. A központi szerverre installálták a tumorterápiás központ adatbázisát (SQL adatbank, onkofil). Jelszóvédett központi honlapján a betegek adatai, leletei, képanyaga szerepelnek, ezen bonyolódik a lelettranszfer, szerveződik és zajlik a naponta ülésező tumorbizottság konferenciája. Terápiás irányelvek, protokollok, guide-line-ok, study-információk találhatóak meg itt. Az egyes betegségek diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos irányelveket egy interdiszciplináris team (Disease Management Team) definiálja és teszi közzé.

Technikai problémát jelentett a korábban más rendszerben tárolt, ill. nem digitalizált leletanyag (röntgenfilm, endoszkópos videofelvétel) bevitele az adatbázisba. A rendszer túlterhelésének elkerülése érdekében csak a releváns leletek kerültek tárolásra (pl. egy videoendoszkópos felvételtől csak néhány kép). Az adatok a rendszeren belül bármikor lehívhatók, az osztályok közötti kommunikáció „papír nélkül” zajlik.

A tumorbizottság osztályoktól függetlenül működik, tagjai (belgyógyász, sebész, onkológus, radiológus, a nukleáris medicina képviselője, sugárterapeuta, patológus) elektronikus úton kapnak meghívást. Naponta 6, maximum 8 beteg kerül megbeszélésre, kb. 30 percben. A kezelőorvos egy bejelentő formula kitöltésével jelenti be betegét, a betegre vonatkozó összes fontos adat (anamnézis, műtétek, tu-

morstádium, röntgenklasszifikáció, grading, szövettan) és a megfelelő képanyag rendelkezésre bocsátásával. Az ülés virtuális, audiovizuális és számítógépes összeköttetés révén on-line kapcsolatot biztosít a résztvevők között. A szervezést 1 orvos és 2 technikus végzi. A kérdéses beteg további vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban a bizottság döntést hoz, konszenzust alakít ki, a hozott döntéseket on-line dokumentálják. A jelenlévő részlegvezető jóváhagyása után a bizottság állásfoglalása klinikaszerte az interneten azonnal olvasható. Az ülések ideje alatt speciális konzíliumok (pl. pszichiáter) on-line kérhetők. A rendszeren kívül eső, külső kollegák bevonása az interneten keresztül történik, anonim vagy kódolt adatátvitellel.

Az onkofil a fentiekben kívül tartalmaz egy speciális utógondozó programot, és a tudományos kutatáshoz, study-tervezéshez, betegbeválasztáshoz is segítséget nyújt.

A tumorbetegtek ellátásában fontos szerephez jut a személyi és tárgyi feltételeiben centralizált interdisciplinárius tumorambulancia, melyet a korábban szétszórtan működő egységek helyett hoztak létre a Német Ráksegyesület támogatásával. 12 orvos, 2 nővér, 4 adminisztrátor dolgozik itt, a technikai felszereltséget 21 számítógép, 2 nyomtató, 3 fax-, EKG-, ultrahangkészülék, telekommunikációs és internetkapcsolat jelenti.

1999. okt. 1. és 2002. febr. 7. között a tumorbizottság 2438 beteg 3298 esetét tárgyalta, legtöbb esetben a sebészeti osztály volt a bejelentő. A bizottság döntése értelmében a betegek 74%-a kuratív, 24%-a neoadjuváns kezelésben részesült, több, mint 49%-uk esetén lehetett primer resectiót végezni. Az eredmények megítélését célzó prospektív quality control study jelenleg is folyik. A szerzők véleménye szerint a müncheni klinikán létrehozott tumorterápiás központ működése modellként szolgálhat más intézmények számára is.

Bajor Judit dr.

Patológia

Az emlő lobularis intraepithelialis neoplasiája: korábban nem vizsgált jellemzők elemzése 775 esetben, és ezek klinikai jelentősége. Bratthauer, G. L. és Tavassoli, F. A. (Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 20306-6000, USA); *Virchows Arch.*, 2002, 40, 134-138.

A lobularis neoplasiaként vagy jelen közleményben lobularis intraepithelialis neoplasiaként (LIN) megnevezett (más nomenklatúra szerint atípusos lobularis hyperplasiának és in situ lobularis carcinomának hívott) elváltozásokat az emlőben bármelyik oldali invazív emlőrák (ductalis és lobularis) kockázati tényezőjeként tartják számon. Az akár 50%-ban is előforduló ductalis carcinomák kialakulásának oka bizonytalan.

A szerzők korábban bevezették a LIN-nomenklatúrát. [LIN1: lazán cohesív vagy dyscohesív sejtek, melyek a lobulusokban (ductulusokban) proliferálnak, de azokat nem tágitják, és általában nem töltik ki teljesen; LIN2: legalább a terminális ductulobularis egységek egy részét kitágító, azokat teljesen kitöltő hasonló sejtproliferáció megtartott ductularis kontúrokkal; LIN3: hasonló sejtproliferáció, amely maximálisan kitágítja és kitölti a ductulobularis egységeket, azok virtuális egybemosódását okozva, vagy ritkábban jelentős atípiát mutató sejtek proliferációja, vagy kizárólagos pecsétgyűrűsejtes populáció]. Az AFIP archívumának 775 LIN esete közül 80% LIN2 volt, míg a fennmaradó 20% egyenletesen oszlott meg a LIN1 és LIN3 között. A LIN-laesio 163 esetben tiszta volt, míg 140 esetben invazív rákhoz (49%-ban ductalis) és 472 esetben ductalis intraepithelialis neoplasiához (DIN; másoknál atípusos ductalis hyperplasia és in situ ductuscarcinoma) társult. Az invazív carcinomák LIN1, LIN2 és LIN3 laesiókhoz 14, 18, illetve 23%-ban társultak; az invazív ductalis rákok 89, 53, illetve 14%-ban (csökkenő gyakorisággal), az invazív lobularis rákok 11, 47, illetve 86%-ban (növekvő gyakorisággal) társultak a megfelelő LIN-laesiókhoz. A LIN-hez társuló DIN-laesiók közel azonos megoszlást mutattak az egyes LIN-kategóriákban, és gradusuk (DIN1, DIN2, DIN3) java részben megegyezett a LIN-laesiók gradusával.

A szerzők szerint, eredményeik alapján, ha egy biopsziában LIN3 azonosítható, akkor alaposan keresni kell invazív carcinomát is, elsősorban lobularis jellegűt, mert a kettő gyakran társulhat. Ha a LIN3 corebiopsziában van, akkor excíziót is javasolnak. A LIN-hez társuló invazív ductuscarcinomák minden bizonnyal a LIN-hez társuló DIN-laesiókból alakulnak ki.

Cserni Gábor dr.

A széles spektrumú szűrő keratin (wide spectrum screening keratin - WSSK) az emlő metaplasti-

cus orsósejtes carcinomájának markere: 24 eset immunhisztokémiai vizsgálata. Adem, C. és mtsai (Mayo Clinic, Rochester, MN55905, USA); *Histopathology*, 2002, 40, 556-562.

Az emlő metaplasticus orsósejtes carcinomáját nehéz más orsósejtes emlőtumoroktól elkülöníteni. A tumor azonosítására különböző hámmarkerek immunhisztokémiai pozitívítását használják. A szerzők 24 orsósejtes emlőrákot és 31 egyéb (12 emlőből, 19 máshonnan származó) benignus vagy malignus orsósejtes tumort (11 phylloid tumor stromatúlnóvással, 1 emlőfibromatosis, 10 desmoid tumor és 9 malignus fibrosus histiocytoma) vizsgáltak hámmarker (AE1/AE3 citokeratin, CAM5.2 citokeratin, WSSK, epithelialis membrán antigén/EMA) és vimentin immunhisztokémiával. Egy eset kivételével minden orsósejtes carcinoma pozitív volt WSSK (CK 5, 6, 8, 4, 14, 16) ellenanyaggal (proteázos antigénfeltárást követően), és az esetek java részében a sejtek több, mint fele festődött. Az AE1/AE3 ellenanyaggal (CK 10, 14, 16, 19, 2-6, 8) összesen 4 esetben észleltek pozitívítást (proteázos antigénfeltárást követően), ott is többnyire csak a sejtek kevesebb, mint 10%-ában. Megpróbálták az EDTA-val történő gőzös (valószínűleg kukta, esetleg mikrohullámú) antigénfeltárást is, és így már csak négy orsósejtes emlőcarcinoma maradt negatív, valamint a sejtek viszonylag nagy aránya festődött a pozitív tumorok esetében. Mivel a két ellenanyag (WSSK és AE1/AE3) CK-spektruma hasonló, a feltárási különbsége magyarázhatta az eltérő eredményeket. A WSSK-t ez ideig egy tanulmány vizsgálta orsósejtes emlőrákokban, és akkor csak 19%-os specificitást találtak, de a jelenlegi ellenanyagkészítmény vélhetően több keratinlegységet jelöl. A CAM5.2 (a cikk szerint CK 8, de emellett CK 18 is) ellenanyag csak 3 tumorban volt pozitív. EMA ellenanyaggal 8 tumor adott pozitív reakciót. Az AE1/AE3, CAM5.2 és EMA pozitív tumorok között csak részleges egybeesés volt. A WSSK negatív tumor minden más hámmarkerre is negatív volt. Három tumor kivételével vimentin pozitívítás jellemezte az orsósejtes rákokat. A kontroll tumorok minden hámmarkerrel negatívak voltak.

Az eredmények szerint a WSSK a leghasznosabb és a legpraktikusabb ellenanyag az orsósejtes emlőrák egyéb orsósejtes tumoroktól való elkülönítésében.

Cserni Gábor dr.

Állóképességi vagy ellenállásedzés az izomgyenge COPD-seknek.

Spruit, M. A. és mtsai (Univ.-Hosp. Gasthuisberg, rik.gosselink@u.z.kuleuven.ac.be): Eur. Respir. J., 2002, 19, 1072.

A dyspnoe, a dekonkondicionálódás és az izomgyengeség rontja a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők életminőségét. Az edzés javít e tüneteken. Az erőedzés (ellenállással szemben kifejtett erő: rezisztenciátérning) a gyenge izmot erősíti, másrészt nem az egész test izomzatát használva egyszerre, kisebb a dyspnoe. Összevetve az erő- és az állóképességi edzést: melyik javítja jobban a beteg életminőségét?

Negyvennyolc beteg került az egyik vagy másik edzésfélélt végző csoportba. FEV₁-ük a kívánt érték 40, illetve 41 százaléka, koruk átlaga 64 év, BMI 44, illetve 26, a kiléző nyomás a várt 76 és 74%-a, a beléző nyomás 65 és 62%, az elvárt aerob kapacitás 47–54%-át, az elvárt max. Watt 38–46%-át tudták nyújtani, a hatperces járástáv 45–48% volt a kiinduláskor.

A heti háromszor 90 perces ambuláns erőedzés 12 héten át multigym készülékkel, súlyzópullyval történt. Az első héten a maximális egyszeri erő kifejtés (1 RM) 70 százalékaival, 3 × 8 ismétlés történt egy-egy izomcsoporttal, majd hetente 5%-nyit nőtt az intenzitás. Az állóképességet kerékpározással, futószalagon gyaloglással és kurblizással fejlesztették. Kezdetben 30%-os terheléseket 10 percig végeztek, a 12. hétre 75%-osra nőtt terhelést 25 percig viselték el. A karterhelést 4–9 percig, 5–6-os Borg-skálaértékkel kivitelezték.

A kimaradás motiválatlanság (6 fő), a tünetek felerősödése (10 fő) miatt következett be, három személy légzési elégtelenségben meghalt. A kimaradottak izomereje alacsonyabb volt, mint azoké, akik teljesítették az edzésprogramot: a térdfeszítés 42 versus 57%, markolás 69 versus 82% az elvárthoz képest.

Az izomerőmutatók mindkét csoportban lényegesen javultak: az izometrikus térdfeszítő nyomaték 20, illetve 40%-nyit (a nagyobb növekedés az állóképességi csoportban következett be), és 15–35% nagyságrendben javult a többi izomcsoport ereje is. A légzőizomzat ereje alig nőtt, de javult a hatperces járástáv 38, illetve 40%-kal. Csak az állóképességi edzettekben javultak az ergo-

metriás mutatók. Nem változtak a légzésfunkciók. Az életminőség (CRDQ) 16–16 pontnyit javult.

A pectoralis izomerő-fejlesztés nem ébresztet osztatlan sikert, a többi gyakorlatot kedvelték a betegek.

A rezisztenciaedzés hatékony alternatív edzés mód a perifériás izomgyengeség csökkentésében, a hatperces járástáv és az életminőség éppen oly mértékben javult a segítségével, mint az állóképességi edzés során.

Apor Péter dr.

A sportolók étkezése és az immunfunkciók.

Venkatraman, J. T. és Pendergasat, D. R. (Univ. at Buffalo USA: jtv@acsu.buffalo.edu): Sports Med., 2002, 32, 323.

A sportolók hajlamosabbak a felső légúti infekciókra, még ha immunrendszerük ép is. Az edzés stresszor jellegéhez hozzáadódhat az elégtelen vagy nem elegendő energiabevitel következtében kialakuló intracelluláris szénhidrát- és zsírraktárszökkenés. Az egyre tartósabb vagy intenzívebb edzésterhelés minduntalan stresszhormon-emelkedéseket vált ki.

A sportolóknak javasolt tápanyagmegoszlás 12% fehérje (1,2–1,4 g/kg), 60–70% (8–10 g/kg) szénhidrát és 18–22% (0,8–1,0 g/kg) zsír. A 35%-nyi szénhidrát-részesedés, ha az összen energiabevitel fedezi az elégetést, biztosítja a glükogénraktárak fennmaradását. Közismert, hogy a „születtett távfutó” képességekhez tartozik az is, hogy azonos munkaintenzitást nagyobb részben képes zsírégetéssel fedezni. Több zsír fogyasztása e képesség felé tolja az anyagcserét. Alacsony zsírfogyasztás hormonzavarokkal járhat. A mikrotápanyag-zükséglet a következő: A-vitamin 1 mg/nap, B₁₂-vitaminhiány alakulhat ki a vegetáriánus étrenden, a kevés zsírt fogyasztókban a cink-, vas-, szelénium-, kalcium- és rézhiány is gyakori. A vashiány a sportoló nők betegsége. A távfutók egy része a sok zsír fogyasztása mellett is cinkhiányos. A futó nők triádja lehet a túl keveset evés, az amenorrhoea és az osteoporosis. A nyomelemek, vitaminok és a fehérje pótlása és heti legalább egy edzésmentes nap helyreállítja a menstruációs ciklust. Az edzés akut stressze a catecholaminok szintjének emelkedésében nyilvánul meg, a tartós stressz a kortizolprodukciónak következményeit tükrözi: neutropenia, lymphopenia, csökkent mucociliaris tevékenység, csökkent killersejt-aktivitás, tompított citokinválasz a mitogénekre, renyhébb macrophagtevé-

kenység, gyulladáshoz vezető mediátorok, fehérvérsejt-aktiváció és akut fázis fehérjék szintjének növekedése mellett a B- és T-sejt-funkciók csökkenése, megzavart phagocytosis kísérheti az egy-egy nagy terhelést és a túledzésnek nevezett állapotot is: a sejtípusok, az oldódó védekezési faktorok és a hírvívő molekulák összhangja megbomolhat.

A rendszeres és nem megterhelő fizikai aktivitás javítja az immunfunkciókat, nő a természetes immunitás (természetes öltő sejtek), nem változik a nyálkahártya IgA- és a keringő immunanyag szintje. A túledzésnek nevezett tünetegyüttes multifaktoriális mechanizmusában a klinikai jelet alig adó szubakut musculoskeletális trauma halmozódó gyulladáshoz vezető jeleket ad citokinválasszal, szisztémás tünetekkel.

Az akut terhelés növeli a lymphocyták számát a vérben, de funkciójuk gyengül: interleukin-2-termelésük csökken, a CD4/CD8 arány változik stb. A nem intenzív, rendszeres terhelés a proliferatív választ 35–50%-kal is csökkentheti. A citokinek akut fázis és gyulladáshoz vezető jeleket adnak a nagy, akut terhelés után: nő a IL-1, az IL-6, a tumornekrózis faktor-alfa; az IL-6 az izomban keletkezik pl. egy nagy futást követően, s ez a jelenség rendszeresnek nevezhető. Feltehetően még nem ismert intermediér termékek is részt vesznek e reakcióban, amely citokingátlókkal, gyulladáshoz vezető jeleket csökkentheti. Az intenzív terhelés a nyálkahártya immunparamétereit rontja, főleg az IgA-alszintjét.

A szénhidrát és a glutamin az immunrendszer sejtjeinek tüzelőanyaga, a tartós terhelés közben fogyasztott szénhidrát csökkenti az immunrendszer gyulladáshoz vezető választ, kisebb a hormonválasz is. A terhelés közben fogyasztott szénhidrát fenntartja a vércukorszintet, ezzel csökkenti a kortizolemelkedés mértéke.

A zsírbetevitel csökkenése rontja a teljesítményt. A lymphocyták zsírt égetnek, az omega-6-lipidek (linol- és linolénsav a növényi olajokban, szójában) növekszik, az omega-3-lipidek eikozapoidok és tengeri hal olaj) csökkentik a gyulladáshoz vezető citokinek szintjét. A proinflammatorikus citokinek a katabolizmus felé terelik az anyagcserét, ez számos klinikai állapotban beavatkozásra ad lehetőséget speciális táplálkozással, célzott lipidbevitellel. Az EPA-val és az omega-3-zsírsavakkal számos biztató kísérlet folyt a gyulladáshoz vezető citokinek termelésének csökkentésére. A PGE₂ (prosztoglandin-) termelést növeli a fokozott zsírbetevitel, ez növeli a gyul-

ladásellenes IL-2 szintjét s így csökken a stresszt, emellett a zsírégetés fokozásával növelheti az állóképességet. A megfelelő összetételű és nagyobb zsírbevitel tehát mindenképpen kedvező. Az oxidatív gyökök elleni védekezésben is szerepe lehet a fokozott zsírbevitelnek, amint arra a plazma csökkent lipidperoxidáz szintje utal.

A fehérjeegyensúly megbomlása főleg a T-lymphocyt funkcióit zavarja. A glutaminszint monitorozását sokan részesítik előnyben, de igen sok tényező befolyásolja azt, a glutamintöltés nem járt előnyökkel, de az ultramaraton futók a futás közben elfogyasztott 5 g glutaminnal csökkenthetik az infekciók számát. A túledzett sportoló negatív nitrogénegyensúlya napi 20 g/kg fehérjepótlással három hét alatt rendezhető.

Az infekciók számának csökkenését írták le 500 mg C-vitamin, 270 mg E-vitamin, 18 mg béta-karotin bejuttatásával, 200 mg tokoferol ételkilönkénti adásával 3–8 hét alatt. Az antioxidánsok elméleti kedvező hatása emberen még nem bizonyított. Csak egyet adni belőlük nem ésszerű, nagy adagjaik adásáról nincs megbízható közlés. A kevés húst fogyasztó távfutók cinkhiánya 2 × 25 mg cinkkel és 1,5 mg rézzel egy hét alatt rendezhető. Nagyobb adag káros! A szelénium- és a vashiány is megoldandó, de a szabad vas kedvez a baktériumok növekedésének.

A sportágak közötti speciális táplálkozási igények többnyire eltérő vélekedéseket tükröznek.

Apor Péter dr.

A suicidium

Orvosöngyilkosság. Spear, S. L. (Division of Plastic Surgery, Georgetown University Hospital, 3800 Reservoir Road, NW, Washington, D. C. 2007, USA): *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 108, 1078-1080.

A szerző három ismerős sebész öngyilkosságáról számol be, akik a közelmúltban adták fel az életüket. Mindhárom télen, ötvenes éveiben lett öngyilkos, mindhárman az 1960-as években kezdték pályafutásukat, amikor a sebészet lehetővé tette, hogy valaki kreatív és értelmes életet éljen. Az egyetemi tanulmányokkal 8 évet, majd rezidensként 7 vagy több évet töltöttek el, ami azt jelenti, hogy a tényleges gyakorlatot a harmincas éveikben kezdték el. Az

említett három orvos közül kettő oktató intézetben tanított, kutatott és kiterjedten publikált. Hivatásuk, karrierjük megkövetelte az egyensúlyt a klinikai gyakorlat, a tanítás, az élet-hosszan tartó tanulás és a betegekkel törődés között. Az 1990-es évek kezdete óta a dolgok megváltoztak.

A kormányzati rendelkezések elszívták az energiát, az erőforrásokat, az egészségügy gondozás idejét, az orvosok keresetét és a kórházak bevételét. A megelőző egyensúly a bevételt produkáló aktivitás és az oktatás között megszakadt. Ez különösen fájdalmas volt sok sebész számára, mivel feltételezték, hogy az önfeláldozással és gyakorlattal eltöltött éveket pótolja majd a hosszú és kielégítő karrier.

Az egészségügyben bekövetkezett bonyolult változások végül oda vezettek, hogy kevesebb idő jut a gyakorlatra, a folyamatos képzésre, kevesebb a pénz az ápolónőkre, több a kiadás a biztosításra, kevesebb lett az orvosok bevétele és több a szigorítás. Kevesebb jutott az oktatásra, továbbképzésre, fizetésre, modern berendezésekre és a kutatásra.

Az öngyilkosság a végső és legextrémebb reakció a kiábrándulásra, kétségbeesésre, amit sok orvos érez az egészségügyi ellátási rendszer változása kapcsán. A sebészek lehet, hogy sebezhetőbbek veleszületett hajthatatlan természetükből adódóan, és számukra az öngyilkosság a megoldás. Lehet, hogy depresszió vagy más hajlamosító tényező képezi az alapot.

Néhány évvel ezelőtt a közigazgatás helytelenítették, hogy az Egyesült Államok százalékosan több pénzt költ az egészségügyre, mint más országok. A szerző kijelenti, nem szígyen többet invesztálni az egészségügybe. A legtöbb orvos számára már megszokott a kiábrándultság ami az orvosi hivatáson uralkodik.

Jakovovits Antal dr.

Szexológia, szexuálpátológia

Szexuális aktivitás előrehaladott terhességben és a koraszülés veszélye. Sayle, A. E. és mtsai (Savitz D. A.: Department of Epidemiology CB 7400, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599-7400, USA): *Obstet. Gynecol.*, 2001, 97, 283-289.

A szerzők 187 koraszülő és 356 kontroll, a terminusban szült asszony ne-

mi aktivitásának hatását vizsgálták a terhesség tartamára. A közösülések gyakorisága a terhességben csökkent. A koraszülők és terminusban szülők terhessége előtti és 1. trimeszterbeli közösüléseinek gyakorisága hasonló volt. A koraszülők valamivel kevésbé gyakran közösültek a 6. hónap táján, és még ritkábban a 29–36. héten. A koraszülők érdeklődése előrehaladott terhességben gyengébb volt a szex iránt, mint a kontrolloké.

A szerzők nem találták bizonyítottnak, hogy a nemi aktivitás előrehaladott terhességben, a 29–36. terhességi héten növelné a koraszülés veszélyét. Közösülés alkalmával a férfi felül léte kissé fokozta a koraszülés veszélyét.

Jakovovits Antal dr.

Szív- és érbetegségek

Dobogó és cardioplegiás oldattal megállított szíven végzett off-pump, ill. on-pump koszorúérműtétek korai és középtávú eredményei. Két randomizált kontrollált kísérlet összevont analízise. Angelini, G. D. és mtsai (Bristol Heart Institute, University of Bristol, Bristol, BS2 8HW, Anglia): *Lancet*, 2002, 359, 1194-1199.

A szerzők két randomizált vizsgálatot végeztek (BHACAS-1 és BHACAS-2 felmérés). Mindkettőben összehasonlították a szívmotor segítségével – on-pump – és a szívmotor nélkül, dobogó szíven végzett – off-pump – koszorúérműtétek rövid távú eredményeit. A két vizsgálat eredményeinek összevonásával megpróbálták következtetni a középtávú eredményekre.

BHACAS 1:100 off-, ill. 100 on-pump csoportba tartozó beteg. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a megelőző hónapban myocardialis infarctus zajlott le, vagy akiknél a circumflexus artériát az első obtuse marginalis ágától distalisan kellett graftolni. További kizáró tényező volt a 30%-nál alacsonyabb ejekciós frakció, a reoperáció, és a anamnézisben supraventricularis arrhythmia jelenléte, tüdő- vagy vesebetegség, stroke, TIA vagy alvadási zavar.

A BHACAS-2 felmérésbe 100 off-, ill. 101 on-pump csoportba tartozó beteg került. Tekintettel arra, hogy a sebészi és a technikai tudás fejlődött, ebbe a felmérésbe a BHACAS-1 kizárási kritériumai nem szerepeltek. Az előző csoport off-pump betegeihez viszonyítva itt a műtéti terület feltárásában és stabilizálásában más tech-

nikát alkalmaztak – többek közt intracoronariás shuntöt, amivel a regionális diszfunkció elkerülése volt a céljuk. A két felmérés adatainak összevont analizisével a szerzők egy középtávú – 1–3 évvel a műtétet követően – prognózis felállítására törekedtek, a bármilyen okból bekövetkezett mortalitást, vagy a keringési rendszerrel összefüggő szövődeményeket szem előtt tartva, noha a két felmérést külön-külön a rövid távú morbiditás és az egészségügyi hálózat hatékonyságának vizsgálatára tervezték. A továbbiakban részletezik a cardialis szövődeményeket, az utánkövetés szempontjait és kivitelezését, valamint a statisztikai módszereket. Mind a vizsgálatok felépítését, mind a demográfiai adatokat, majd az egyes felmérésekből és az összevont adatokból származó eredményeket részletesen, táblázatba foglalva közlik.

A BHACAS-2 felmérésben az off-pump csoportba tartozó betegeknek a kórházi morbiditás szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a hagyományos coronariaműtétek esetében, és ez a megállapítás a középtávú eredményekre is érvényes. Az off-pump technika a koszorúér-betegségek műtéti megoldásánál egyre szélesebb körben alkalmazható. A BHACAS-1 felmérésben észlelt két csoport közti vérvesztésbeli szignifikáns különbség a BHACAS-2 tanulmányban már nem mutatható ki, mivel a motoros szívűtéteknél is új módszereket vezettek be a vérvesztés csökkentésére. A BHACAS-2 felmérésben az 1 napnál hosszabb intenzív osztályos, illetve a 7 napnál hosszabb kórházi tartózkodás rizikója szignifikánsan alacsonyabb volt az off-pump csoportba tartozó betegeknek, és ezt az összevont adatok analizise is igazolta.

Végül a szerzők megemlítik, hogy – hasonlóan a hagyományos szívűtétek és a több éren végzett PTCA-k hatékonyságának összehasonlításához – a szívűtő nélkül végzett koszorúér-műtétek eredményeit és költségkihatását is össze kell vetni a több éren végzett PTCA-k eredményeivel és költségkihatásával a coronariabetegség kezelési stratégiája szempontjából.

Soltész Beáta dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Hyperandrogenismussal és anyai virilisatióval társult természetes módon fogamzott ikerterhesség hyperreactio luteinalisa. Tanaka,

Y. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology, Kagawa Medical University, Miki, Kagawa, Japan): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, 80, 277-278.

A 25 éves primigravidánál a terhesség 13. hetében kétoldali cystás petefészek-nagyobbodást állapítottak meg. A terhesség 18. hetében az arcon acné-jelentek meg a hang rekedtté vált. A sérumtesztoszteron-koncentráció 24,4 g/ml, jelentősen magasabb volt. A petefészekek változatlanul nagyok maradtak. A 38. héten megszületett a 2602 és 2460 g-os fiú. Szülés után a tesztoszteronszint magas maradt, ezért 3 héttel később laparotomiát végeztek. Mindkét oldalon a multicystás petefészek resectióját és a maradék tömlők punctióját végezték.

Kibocsátáskor a tesztoszteronszint normális (0,5 g/ml) volt. Három hónappal később a virilisatio eltűnt és a petefészek normális nagyságúak voltak.

Jakobovits Antal dr.

A monochorialis ikerlepény in vivo nem fekete doboz. Machin, G. A. (Kaiser Permanente Medical Center, Oakland, CA 94611, USA): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, 17, 4-6.

A monochorialis ikerterhességek fő szövődeményei: az iker-iker transzfúzió, a retrograd arteriális perfúzió, a diszkordáns növekedés, fejlődési rendellenesség, egyik vagy mindkét magzat elhalása és a monoamniális terhesség. Sok komplikációt a monochorialis ikerlepény sajátos vascularis anatómiája okoz. Különbség van a felszínes és mély vascularis összeköttetések között. A monochorialis ikermagzatok keringése ritkán szeparált (mint a dichorialisoké) és az iker közti vascularis összeköttetés számos és különböző fajta lehet. Az összeköttetések keresztezik a monochorialis lepények speciális zónáját, a vascularis egyenlítő, amely durván derékszögben keresztezi a két köldökzsinór tapadását összekötő vonalat. Az ekvátor a lepényparenchyma két zónáját határozza meg, amelyet az iker külön perfundálnak és ezek a parenchyma zónák nem mindig egyenlők. A monochorialis iker növekedését nagyjában az egyenlőtlen vérellátás okozza, ami viszont a különböző köldökzsinórtapadásból: centrális vagy perifériás származik. Az iker-iker transzfúziós szindrómával kapcsolatos diszkordáns növekedést az egyenlőtlen parenchyma vérellátás még fokozhatja.

Az egyenlítő 3 vascularis összeköttetés keresztezi: az artéria-artéria, a vena-vena és az arteriovenosus. A monochorialis ikerlepényének többségében arteriovenosus összeköttetés van, amin keresztül az iker-iker transzfúzió történik. A kérdés, miért nincs iker-iker transzfúzió a monochorialis iker többségében. A válasz: monochorialis ikerterhességek kimenetelét nagyjában a lepény felszínén futó erek száma, típusa és átmérője határozza meg. A transzfúzió mindig az arteriovenosus összeköttetésen keresztül történik, más összeköttetés: az artéria-artéria, vena-vena és ellenkező irányú artéria-vena lehetővé teszik a visszaáramlást a donorba.

Minden monochorialis lepénynek egyedülálló vascularis anatómiája van, a transzfúzió súlyossága mindig a lepény pontos anatómiájától függ. A monochorialis lepények számos összeköttetése lehetővé teszi a kompenzációt, ezért rendszerint nem fejlődik ki iker-iker transzfúziós szindróma. Az artéria-artéria összeköttetés rendszerint óvja a monochorialis ikerket a transzfúzió kifejlődésétől, és ezek lehetővé teszik a vér visszafelé áramlását a recipiensből a donorba egy arteriovenosus cotyledoban. Ez a vércsera egyensúlyt jelenthet a két iker között.

Az iker-iker transzfúziós szindrómát az esetek 28%-ában a magzatok túlélnek. A magzatvíz-redukció meghosszabbítja a terhességet.

A szerző postpartalis perfúzióval meggyőződött arról, hogy az egyenlítő majdnem derékszögben fut a két köldök tapadását összekötő vonal 2 cm széles szakaszán belül. E közlemény célja súlyos és enyhe iker-iker transzfúziós szindrómában a nagyobb és kisebb iker növekedésének összehasonlítása. A növekedési különbség megbízható indikátora lehet annak, hogy melyik esetben vezethet az amnionredukció túléléshez és melyiknél szükséges a lézersugaras fotokoaguláció. Általános a vélemény, hogy monoamniális ikerben a közeli köldökzsinór-tapadás garancia a kompenzáló érosszeköttetések jelenlétére. A szerző látott iker-iker transzfúziót monoamniális ikerben, amikor a köldökzsinórok nem tapadtak egymáshoz közel. Sok monoamniális ikernél súlyos korai komplikációk fordulnak elő, mielőtt az ikerterhesség antenatalis diagnózisát megállapították volna.

Jakobovits Antal dr.

A placentaerek szelektív és nem szelektív lézersugaras fotokoagulációja iker-iker transzfúziós

szindrómában. Quintero, R. A. és mtsai (13601 Bruce B. Downs Bld. Suite 160, Tampa, FL 33613, USA): *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, 230–236.

A szerzők 1994. május és 1999. december között 219 beteg esetében konzultáltak iker-iker transzfúziós szindróma miatt. 1994. májustól 1997. júniusig nem szelektív és 1997. júliustól 1999. októberig szelektív lézertámasztó technikát alkalmaztak. Mindkét csoportban a túlzott mennyiségű magzatvizet lebecsülték a műtét befejeztével, ekkor a maximális függőleges magzatvíztaszak 5–6 cm maradt. A betegeknek tocolyticus és cephalosporin kezelést adtak. Szövődménymentesség esetén a terhesekeket 24–48 óra múlva engedték haza.

A 219 terheshől 18-at nem szelektív és 74-et szelektív lézertámasztó kezelésben részesítettek. Sorozatos amniocentesist 6, köldökzsinórlektózt 24 és csak konzultációt 97 esetben végeztek. A műtét nem szelektív esetekben 52 és szelektív esetekben 72,7 percet vett igénybe.

Az endoszkópiás lézertámasztó eljárás és a szülés közti átlagos intervallum a két csoportban hasonló volt: 9,6 vs. 11,7 hét. Neurológiai károsodás a nem szelektív csoportban 7,6% és a szelektív csoportban 0,8% volt.

A szerzők adatai a szelektív eljárás előnyét mutatják a nem szelektívvel szemben. A szelektív csoportban a siker 83,1%-os (legalább az egyik iker túlélte), a nem szelektív csoportban 61,1%. A szelektív lézertámasztó kezelés jelentős haladás az iker-iker transzfúziós szindróma kezelésében. Súlyos transzfúziós esetekben ezt ajánlják az amniocentesissel szemben.

Jakobovits Antal dr.

A szülészeti szövődmények veszélye ikerterhességekben: több mint 400 000 terhesség vizsgálata az Egyesült Királyságban. Sebire, N. J. és mtsai (Department of Histopathology, St. Mary's Hospital, Paddington, London Anglia, W2 1PG, Anglia): *Prenat. Neonat. Med.*, 2001, 6, 89–94.

A szerzők 11 év (1988–1998) alatt 423 107 élve vagy halva, a 24. héten vagy később a londoni Észak-Themze régióban szült nő terhességét vizsgálták. A szülések közül 417 542 szinguláris, 5416 kettes (1,3%) és 149 (0,03%) hármas iker volt. A kettes ikrek közül 1853 (34,2%) vegyes és 3563 (65,8%) azonos nemű volt. Weinberg szabálya szerint 3706 dizi-

góta és 1710 monoizigóta volt. Mivel a monoizigóták $2/3$ -a monochorialis, 1145 (21,1%) monochorialisnak becsülhető.

Néhány terhességi szövődmény: halvaszülés, praeclampsia, anaemia, lepényabruptio, placenta praevia, koraszülés, kis születési súly, thromboembolia, szülés utáni vérzés, anyai lázas állapot túlsúlyban volt az ikreknél, és a veszélyeztetettség a magzatok számával nőtt. A praeclampsia potenciálisan az egyik legsúlyosabb terhességi szövődmény: a szinguláris terhességekben 1%-ot, kettes ikreknél 3%-ot és hármasokban 5%-ot tesz ki. Az azonos nemű magzatok esetén a praeclampsia statisztikailag gyakoribb, mint különeműek esetén.

A placenta praevia csak a hármas ikerterhességekben volt szignifikánsan gyakoribb, de a kettes ikerterhességekben nem. A szülés utáni vérzés rizikója a magzatok számával van szoros kapcsolatban. A halvaszülés gyakoribb kettes és hármas ikrek esetén.

Jakobovits Antal dr.

Tüdőgyógyászat

Az élet veszélyeztető hemoptysis percutan embolisatiós kezelése.

Wong, M. L. és mtsai (PO Box 2588, Northcliff, Johannesburg, Dél-Afrika 2115): *Chest*, 2002, 95–102.

Az életet veszélyeztető hemoptysis (h.) azonnali kezelése nehéz, mivel a vérzésforrást gyorsan meg kell határozni, és a hatásos kezelést sürgősen el kell kezdeni. E betegek esetében ritkán lehet rögtön műtétet végezni, mivel általában bilaterális tüdőbetegségben szenvednek, és/vagy légzésfunkciós értékeik igen rosszak, továbbá nem ritka, hogy a beteg nem vállalja a műtétet. A bronchialis artériák (a.) embolisatiója forradalmasította az életet veszélyeztető h. kezelést.

A masszív h. kifejezés alatt az egyes szerzők nem azonos mértékű vérvérzést értenek. A szerzők az életet veszélyeztető h. kritériumait a következőkben foglalják össze: 1. 24 óra alatt legalább 250 ml mennyiségű vérzés, 2. a hemoglobinszint jelentős csökkenése miatt transzfúzió szükséges, vagy 3. a konzervatív kezelés (O_2 , morfium, antibiotikum) kudarca észlelhető (a vérzés nem változik, a légzésfunkció romlik). Munkájukban arra keresnek választ, hogy az életet veszélyeztető h. milyen gyakran származik bronchialis, illetve egyéb intrathoracalis a.-ból, továbbá milyen értékűnek minősíthető az a.

bronchialis percutan embolisatiója 16 kezelés retrospektív elemzése alapján.

A h. leggyakoribb oka a post-tbc-s bronchiectasia (12) volt, mycetomával vagy mycetoma nélkül, és közülük 10-nek kellett a beavatkozás előtt transzfúziót adni. A röntgenfelvételen 13 betegnél volt pleuralis elváltozás, és ezen esetekben gyakran volt észlelhető nem bronchialis szisztémás kollaterális rendszer. E csoportban a vérzés 3 esetben nem az a. bronchialisból, hanem az a. mamma interna-ból, illetve az a. intercostalekból eredt. A percutan embolisatio minden esetben sikeres volt, csak egy betegnél észleltek átmeneti paraparesist. A 16 beteg közül 6 követéses vizsgálata nem történt meg. Az utánvizsgáltak közül 3 betegnek volt kisebb, konzervatív kezeléssel rendezhető vérköpése, 2-nek ismétlődő, jelentős haemoptoeja volt (egyiküket megoperálták, másikuk tumoros alapbetegség miatt radioterápiát kapott). Megállapítják, hogy az irodalmi adatokkal egyezően a percutan embolisatio hatásos módszer az életveszélyes h. kezelésére. Előnye részben az, hogy idő nyerhető az esetleges egyéb terápia meghatározására, másrészt nem operálható betegek esetében hosszú távon is eredményes lehet.

Az a. bronchialis leggyakrabban az aortából, illetve az intercostalis artériákból ered, de az ettől eltérő eredés (a subclavia, a mamma interna) sem nagyon ritka. Amennyiben a mellkas-röntgenfelvételen pleuralis elváltozás is látható, a nem bronchialis kollaterális (axilláris, subclavia, mellkasfali stb.) fennállásának az átlagosnál nagyobb a valószínűsége. Fontos, hogy az embolisatiót végző radiológus igen jól képzett és nagy gyakorlatú legyen, hiszen gyakran csak a beavatkozás közben derül ki, hogy nem elegendő csupán az a. bronchialis occlusiója. Fontos továbbá, hogy a szükséges eszközök állandóan készenlétben legyenek.

Újabb a. vérző erek szuperszelektív embolisatióját mikrokatéterrel végzik, így várhatóan a jövőben a szövődmények száma a minimálisra csökken.

Károlyi Alice dr.

A sarcoidosis II. stádiumának korai kezelése javítja az ötéves követés eredményeket. Pietinalho, A. és mtsai (különlenyomat: Selroos, O. Astra Zeneca R. & D, S-221 87 Lund, Svédország): *Chest*, 2002, 121, 24–31.

A sarcoidosis (s.) egy szisztémás granulomatosis betegség, amely gyakran

érinti a légzőrendszert. Általában glukokortikoszteroid (cs.) kezelés ajánlott, amelynek során a tünetek és a légzésfunkciós értékek javulnak, valamint a mellkasi radiológiai elváltozás is regrediál. E tapasztalatokat azonban randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok egyértelműen nem támasztják alá. Ennek feltehető oka, hogy általában inhomogén betegcsoportokat vizsgálnak, továbbá, hogy a késői gyógyeredményekre vonatkozó ismeretek hiányosak. Bizonyos adatok arra utalnak, hogy a cs. kezelés befolyásolja a s. korai szakaszában zajló patológiai/genetikai eseményeket, mégpedig csökkenti a gyulladásos és az immunológiai modulált folyamatokat.

A fentiek tisztázására a szerzők bizonyítottan 3 hónapnál rövidebb anamnéziséű, s. I.-II. stádiumú betegek 18 hónapos, randomizált, placebo-kontrollált cs. kezelésének (3 hónapig csökkenő adagban adott prednison, 15 hónapig inhalációs budesonid) adatait elemezték. A kezelési periódusban (már közölt adatok) azt találták, hogy a s. I. stádiumú betegek mellkasröntgenen észlelt elváltozása szignifikán-

san javult, a légzésfunkciós értékek (FEV1, FVC, DLCO), valamint a betegség aktivitására utaló markerek (SA-CE, szérum- és vizelet-Ca) nem változtak. A II. stádiumú betegek esetében nem volt szignifikáns radiológiai javulás, míg a légzésfunkciós értékek és a markerek szignifikánsan javultak.

A jelen vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, hogy a 3 hónapnál rövidebb anamnéziséű I. és II. stádiumú s. betegek 18 hónapos cs. kezelése javítja-e a betegség késő prognózisát. A vizsgálat első fázisában részt vevő 189 beteg közül 149 (79 első és 70 második stádiumú) öt éves követése történt meg, melynek során évente készült mellkas-röntgenfelvétel légzésfunkció és markerkontroll. A követési idő alatt kezelést csak az kapott, akinél egyértelmű progresszió volt. Kezdetben nem volt különbség az I. és II. stádiumú betegek aktívan, illetve placeboval kezelt csoportjának radiológiai statusa között. Az öt éves megfigyelési idő alatt a cs.-dal kezelt 26, a placebo csoportba tartozók 38%-ának tüdejében volt reziduális elváltozás. Az aktívan kezelt cso-

portjában szignifikánsan ritkább volt a relapsus, és a légzésfunkciós értékek is jobban javultak, mint a placebo kapók csoportjában. A markerek és a mellékhatások vonatkozásában a két csoport között nem volt különbség. Másiképpen, az öt éves követés vizsgálat azt mutatta, hogy az I. stádiumú kezelt és kezeletlen s. betegek prognózisa között *nincs különbség*. Ez az észlelés alátámasztja azt a korábbi megfigyelést, hogy az I. stádiumú s.-os betegeket nem kell kezelni, csak a spontán gyógyulásig ellenőrizni, a betegség II. stádiumában azonban a terápia mielőbbi megkezdése indokolt, annak ellenére, hogy spontán javulás itt is előfordulhat. E vizsgálatban alkalmazott kezelési séma (3 hónap szisztémás, 15 hónap inhalációs kezelés) veszélytelen, bár a betegek egy részében kétségtelenül felesleges, anyagi vonatkozásait további vizsgálatoknak kell értékelni. Az s. betegek öt éves követése bizonyította, hogy a II. stádiumú s. betegek korai cs. kezelése a *funkcionális prognózt egyértelműen javítja*.

Károlyi Alice dr.

BESZÁMOLÓK

Endotheldiszfunkció és vérnyomáskontroll

„Hatékony vérnyomáskontroll és újdonságok” címmel 2002. október 18-án – nagy érdeklődés mellett – rendeztek szimpóziumot a családorvosok részére a Pfizer Kft. és a Családorvosi Tanszék támogatásával a Hiltonban. Az ülés elnöke Préda István professzor (OGYK Szívcentrum) „Szembesülés a vérnyomáskontroll napi problémáival – kombinált kezelés”, dr. Masszi Gabriella dr. (Szent Imre Kórház) „Hagyományos és új minőségű gyógyszerkombináció a hypertonia kezelésére” és Vereczkey Gábor dr. (OGYK Szív- és Érsébeszet) „Az endothelfunkció jelentősége és mérési lehetőségei” címmel tartottak kitűnő összefoglalókat. Végezetül bemutatásra került egy magyar fejlesztésű pletizmográf az endotheldiszfunkció meghatározására.

Az endotheldiszfunkció az első lépcső az atherosclerosis kialakulásában és a hypertonia patogenezisében. Az endothel által termelt vasoconstrictorok, vasodilatatorok, növekedési

faktorok, ill. a növekedést gátló ágenssek, gyulladásos mediátorok, a haemostasis és thrombolyticus faktorok együttesen szabályozzák az érfalet tónusát, a kontrakciót és relaxációt. Mind az endothel funkciója, mind funkcionális zavara során szabad gyökök keletkeznek.

Az endotheldiszfunkció következtében létrejövő hypertonia, atherosclerosis, myocardialis ischaemia, veseelégtelenség kezelése az orvosok számára komplex feladatot jelent. Az antihypertensív szerek monoterápiájában csak az esetek 36%-ában sikeresek. A stroke előfordulási gyakorisága 22%-ban, a koszorúér-betegségé 14%-ban mérsékelhető vérnyomáscsökkentő gyógyszerek megfelelő alkalmazásával. A hypertonia tradicionális kezelése ACE-inhibitorokkal, ATII-receptor-blokkolókkal, alfa- és béta-receptor-blokkolókkal, CA-csatorna-blokkolókkal, diureticumokkal valósul meg. Esszenciális hypertoniában, ahol a monoterápia nem hatásos, ott a quinapril+hydrochlorothiazid (HCTZ) kombináció javasolható. A kis dózisú fix kombinációs antihyper-

tensív kezelés mellett gyorsabban érhető el a célvérnyomás és jobb a tolerálhatóság, kevesebb a mellékhatás. Ellenjavallat: súlyos máj- és vesebetegségek, valamint hemodinamikailag jelentős aorta- és mitralis billentyűszűkület.

1998-ban a quinapril ACE-inhibitorral végzett kutatásaiért orvosi Nobel-díjjal jutalmazták Ignaro professzort, aki a szöveti-plazma ACE-gátlók hatékonyabb szerepét bizonyította a plazma ACE-gátlókhöz viszonyítva. A szöveti-plazma ACE-gátlók hosszabb ideig csökkentik a vérnyomást, valamint a hypertonia mellett a hypertrophiát is mérséklék, tekintettel arra, hogy befolyásolják a proinflammatoricus, proatherogen és vasoaktív állapotot. A quinaprilkezelés hatására a bal kamra hypertrophia a legtöbb betegnél (>90%) rendeződik, és csökken a bal kamra tömegindexe.

Hazánkban 10 és 20 mg quinapril + 12,5 mg HCTZ dózisú Accuzide filmtabletta van forgalomban. Magyarországi felmérések szerint a kombinált kezelés 68%-ban hatásos.

Blázovics Anna dr.

Az egészség hidja. Összefogás az egészségért, a mellrák ellen

2002. október 21-én, az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium Tükörtermében, ünnepélyes

keretek között írták alá az Egészség Hídja Összefogás alapító okiratát. *Nancy Goodman Brinker*, az Egyesült Államok nagykövete elmondta: „Ez az esemény ékes bizonyítéka annak, hogy milyen erős és életképes lehet a közéleti és a magánszféra közötti együttműködés. A kormány, a civil szervezetek és a magánszektor azért fogtak össze, hogy megmutassák, képesek együttműködni egy jó cél, a rák legyőzésének érdekében.” A szervezet a nagykövetség kezdeményezésére jött létre, családi érintettségé okán meghatározó hangvételű felhasználásában elárulta, megfogadta testvérének, hogy minden tőle telhető eszközzel hozzájárul a rákbetegek gyógyulásához. Megtiszteltetésnek érezte a részvételt és köszönetet mondott a szervezőknek a figyelemfelhívásban való segítségéért.

Az Összefogás egyéni kezdeményezői, alapítói és tagjai között találhatunk közismert személyiségeket, pl. *Csehák Judit dr., Gyarmathy Andrea dr., Jerger Krisztina, Kertész Magda, Konta Barbara, Kósa Klára, Kudlik Júlia, Körtvélyes Éva, Oláh Edit dr., Pánczél Andrea, Prokopp Dóra dr., Sebestyén Márta, Stréhli Ildikó, Szabó Eszter, Zoób Kati és Nancy Woolf*. Az intézmények részéről az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium, a Népegészségügyi Programiroda, a „A Rák Ellen, az Emberért a Holnapért” alapítvány, a Magyar Rákellenes Liga, a Magyar Rákbecsű Országos Szövetsége, a Magyar Szenológiai Társaság és a Magyar Onkológusok Társasága Mammológiai Szekciója, valamint a GE Hungary Rt., a Lilly Hungária Kft., a Kereskedelmi és Hitelbank és a Westel Rt. Az Összefogás fővédnöke *Mádl Dalma*. A kezdeményezés célja elsősorban az egészségfejlesztés, a tudatosság növelése és az ismeretterjesztés, ezért hagyományteremtő céllal elsőként október 27-én 15 órától a Magyar Tudományos Akadémián rendezett szimpózium keretében az érdeklődők civil szervezetek kiállítását tekintették meg az aulában, majd 16 órakor, a Lánchíd pesti hídfőjétől indulva *Nancy Goodman Brinker* vezetésével az alapítók, a partnerek és az egybegyűlt nagyközönség átsétált az „EGÉSZSÉG hídján”, az erre az alkalomra szimbolikusan rózsaszínbe

„öltöztetett” Lánchídon a budai oldalra. A rózsaszín rendezvény aktualitását az adta, hogy október a mellrák elleni küzdelem hónapja, a rózsaszín pedig a mellrák nemzetközileg elfogadott figyelemfelkeltő színe.

A nőket Európában, így Magyarországon is a betegek közül a mellrák érinti a legsúlyosabban. Évente Európában mintegy 250 000 esetet, Magyarországon 2001-ben 6150 megbetegedést, 6019 esetben nőknél diagnosztizáltak. Az Európai Közösség országaiban évente összesen mintegy 52 000 haláleset történik, míg Magyarországon 2001-ben 2342 esetben sújtott le a gyilkos kór. A számok mögé nézve kiderül, hogy az európai gyógyulási arány 80%-os, míg a magyarországi ennél kedvezőtlenebb, 60%-os. A jobb gyógyulási esély legfőbb kritériuma a korai felismerés, amelyet 2001 óta Magyarországon a 45–65 év közötti nők számára szervezett szűrés is segít. Ezzel kapcsolatban *Kökény Mihály dr.*, az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium politikai államtitkára elmondta: „Az Országgyűlés elé terjesztendő népegészségügyi program célul tűzi, hogy 2012-ig a veszélyeztetett magyar asszonyok legalább 70%-a vegyen részt a két évente megismételt mammográfiás emlőszűrésen, és ezáltal is 30%-kal mérséklődjön az emlőrák okozta halálozás.”

A regisztrált orvosi tapasztalatok szerint, amennyiben a mellrákot a legkorábbi stádiumban észlelik, a betegek túlélési esélye 90%-os. A korai felismerés feltétele a rendszeres önvizsgálat és szakszerű szűrés. A szervezett szűrés hazánkban 2001-ben kezdődött el. Minden 45 és 65 év közötti nő két évente meghívó levelet kap mammográfiás (mellrák) vizsgálatra a Népegészségügyi Program keretében. Mindenkit a lakóhelyéhez legközelebb eső szűrőállomásra invitálnak. Jelenleg Magyarországon 35 akkreditált állomás végez szervezett szűrést, amelynek minőségellenőrzését az ÁNTSZ folyamatosan végzi. Ma hazánkban 1 260 000 veszélyeztetett korosztályba tartozó nő él, eddig az országos átlag szerint 43%-uk vett részt. A kilencvenes évek elején az Európai Közösség országaiban végzett felmérés szerint bár a nők 58%-a

tudta, hogy mammográfiás vizsgálaton kell részt vennie, csak 13%-uk ment el szűrésre. 84%-uk tudta, hogy mammográfiás vizsgálaton kell részt vennie, csak 13%-uk ment el szűrésre. 84%-uk tudta, hogy rendszeresen kellene mell önvizsgálatot végeznie, mégis csupán a nők fele tette ezt meg, pedig az önvizsgálat is nagyon fontos szerepet játszik a korai felismerésben.

A hazai adatok szerint a kötelező szűrést megelőzően a megbetegedések 80–90%-át a nők maguk észlelték, sokszor azonban túl későn. A mellrák nem jár fájdalommal, így amennyiben a nők hanyagolják az önvizsgálatot, azzal a korai felismerés lehetőségét csökkentik, esélyt adva ezzel a daganat zavartalan fejlődésének. Mivel a kötelező szűrés csak a legveszélyeztetettebb 45–65 év közötti nőket érinti, nagy az önvizsgálat jelentősége a fiatalabb korosztályban, ahol szintén előfordulhat megbetegedés. A kockázat csökkentésének kulcsszavai az egészségmegőrzés, egészségfejlesztés, a gyermekvállalás, illetve a szoptatás idejének növelése. Az egészség megőrzésének legfontosabb feltételei a dohányzás mellőzése, az egészséges táplálkozás, az aktív testmozgás, az elegendő pihenés és a stressz mérséklése. Mit is jelentenek a gyakorlatban ezek, a sokak számára ismerősen csengő fogalmak? Az egészséges táplálkozás elsősorban az évszakoknak megfelelő, idényjellegű zöldségek, gyümölcsök napi háromszori fogyasztását jelenti. Emellett nagyon fontos, hogy elegendő rizs, gabona – például teljes kiőrlésű kenyér – szerepeljen az étrendben. A zsír- és a felesleges sóbevitel csökkentése is elengedhetetlen. A rendszeres testmozgás kiemelt fontosságú, természetesen mindenkinek képességei szerinti mozgás javasolt, hetente legalább háromszor fél órában. A pihenés terén fontos a nyugodt éjszakai alvás, a stressz mérséklésében pedig a saját, személyre szabott védekezési mechanizmus kialakítása.

S ha mindezek ellenére megkapnánk a betegséget, újra csak *Nancy Goodman Brinker* asszony egykori tanárának szavai adhatnak reményt: „A kétszer kettő gyakran öt.”

Honfy Ibolya

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.

Az **Uzsoki utcai Kórház** következő tudományos ülését **2003. január 15-én** (szerda) **14 órakor** tartja.

Helyszín: Uzsoki utcai Kórház (1145 Budapest, Uzsoki u. 29.) új (C) épület, földszinti előadóterem

Az ülés fő témája a **SZEPSZIS**

1. **Szalka András dr.** (Szent László Kórház, Budapest): A szepszis modern felfogása

2. **Vimlári László prof. dr.** (Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet): Szeptikus sokk, sokszervi elégtelenség, terápiás lehetőségek

3. **Keresztes László dr.** (Magyar Honvédség Központi Honvéd Kórház): A szérum procalcitonin szint meghatározásának szerepe szeptikus betegek monitorozásában

4. **Szabó Zsuzsanna dr.** (Uzsoki utcai Kórház): Szeptikus betegek osztályunkon (eredményeink, tapasztalataink lehetőségeink)

Szervezők:

Uzsoki utcai Kórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya és a Biotest Hungária Kft.

Meghívó

A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság
16. Allergia Napjára

Témakör: *Poliszisztémás autoimmun betegségek*

Időpont: **2003. január 30. (csütörtök)**
10.00 – 15.00

Helyszín: a Magyar Tudományos Akadémia Budavári Kongresszusi Központja (1014 Budapest, Országház utca 28.)

Akkreditált rendezvény!

Részvételi díj : 2000 Ft (a helyszínen fizetendő)

További információk:

MAKIT Iroda (1253 Budapest, Pf. 86.)

Tel/Fax: (06-1) 335-0915

Honlap: www.makit.hu

e-mail: nekamkr.allergy@mail.data-net.hu

10:00 Megnyitó

Üléselnökök: **Dr. Szegedi Gyula**
Dr. Nékám Kristóf
Dr. Zeher Margit

Current issues in the pathogenesis and genetics of Sjögren's syndrome
(angol nyelvű referátum, 45')

Prof. Roland Jonsson (Broegelmann Research Laboratory, University of Bergen, Norvégia)

Vita

11:00 *Autoantitestek szerepe az autoimmun májbetegségek előrejelzésében Sjögren-szindrómás betegeken. 180 beteg 5 éves követési vizsgálata* (10')

Zeher Margit, Csepregi Antal*, **Szegedi Gyula** (Debreceni Egyetem, OEC, Klinikai Immunológia Tanszék; Budai Irgalmasrendi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest*)

Az autonóm idegrendszeri károsodás okozta több szervrendszeri érintettség primer Sjögren-szindrómában (10')

Kovács László*, **Paprika Dóra****, **Takács Róbert*****, **Papós Miklós******, **Kardos Attila+**, **Várkonyi Tamás*****, **Lengyel Csaba*****, **Csenke Zoltán++**, **Kovács Attila***, **Róka Richárd******, **Pajor László+++**, **Pávicz László******, **Rudas László****, **Pokorny Gyula*** (Szegedi Tudományegyetem, Reumatológiai Tanszék*; II. Belklinika, Kardiológiai Centrum**; I. Belklinika***; Nuklearis Medicina Intézet****; Urológiai Klinika+++; Szegedi Városi Urológiai Szakrendelés++; Department of Cardiovascular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, U.K.+)

Hosszú távú prognózis és túlélés dermatomyositis és polymyositis betegeinken (10')

Dankó Katalin, Ponyi Andrea, Szegedi Gyula (Debreceni Egyetem, OEC, Klinikai Immunológia Tanszék)

Prognózis és túlélés kevert kötőszöveti betegségben (10')

Bodolay Edit, Végh Judit*, **Szegedi Gyula** (Debreceni Egyetem, OEC, Klinikai Immunológia Tanszék; III. Belklinika, Kardiológiai Részleg*)

Vita

11:50 *Links between allergy and autoimmunity. Recent results on the basic mechanisms of autoimmune diseases* (angol nyelvű referátum, 30')

Prof. Harald Renz (Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics-Central Laboratory, Philipps-University, Marburg, Németország)

Vita

12:30–13:30 Büfé

13:30 Az ülés folytatása

Kötőszöveti betegségre utaló tünetek előfordulási gyakorisága egy dél-dunántúli 10 000 felnőtt lakost érintő reprezentatív epidemiológiai vizsgálatban (10')

Czirják László, Illés Tamás*, **Füzesi Zsuzsanna****, **Tistyán László*****, **Kiss Csaba György, Lövei Csilla, Nagy Zoltán, Sütő Gábor, Varju Cecilia** (Pécsi Tudomány-

egyetem, ÁOK, Immunológiai és Reumatológiai Klinika, Ortopédiai Klinika*, Magatartástudományi Intézet**, FACT Intézet***)

Szisztémás vasculitisek reumatológiai vonatkozásai (10')

Seszták Magdolna, Szűts Ildikó, Hodinka László (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest)

Arthritisek és a belső szervek manifesztációk gyakorisága kötőszöveti betegségekben (10')

Kiss Csaba György, Kumánovics Gábor, Lövei Csilla, Nagy Zoltán, Sütő Gábor, Varju Cecilia, Czirják László (Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Immunológiai és Reumatológiai Klinika)

Mitochondriális hyperpolarizáció, reaktív oxygen termelődés és ATP depleció szisztémás lupus erythematosusban (10')

Iff. Gergely Péter*, Craig Grossman, Brian Niland, Katalin Banki, Paul E Phillips, Andras Perl (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest*; State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA)

Antifoszfolipid antitestek követéses vizsgálatával szerzett tapasztalataink systemas lupus erythematosusban (10')

Kiss Emese, Tarr Tünde, Lakos Gabriella, Szegedi Gyula (Debreceni Egyetem, OEC, Klinikai Immunológia Tanszék)

Raynaud jelenség és kapillármikroszkopos abnormalitások gyakorisága gondozott betegeink között (10')

Nagy Zoltán, Kumánovics Gábor, Czirják László (Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Immunológiai és Reumatológiai Klinika)

Plazmaferezis kezelés szisztémás sclerosisban (10')

Szűcs Gabriella*, Szamosi Szilvia*, Soltész Pál*, Veres Katalin***, Aleksza Magdolna**, Zeher Margit*** és **Szegedi Gyula*** (Debreceni Egyetem, OEC, Klinikai Immunológia Tanszék*; III. Belklinika, Regionális Immunológiai Laboratórium** és Kardiológiai Részleg***)

Vita

15:00 Az ülés bezárása

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) felnőtt háziorvosi paraxiszjog azonnal eladó. Csatolt község nincs, hétközi és hétvégi ügyelet van.

Tel: (06-96) 241-982

(06-20) 423-6167

Meghívó

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága**, a **Magyar Onkológusok Társaságának Mammológiai Szekciója** és a **Magyar Rákellenes Liga** 2003. február 8-án (szombaton) 10 órától, a Szent János Kórház előadótermében kilencedik alkalommal rendezi meg a *Szent Agáta Mammológus Napot*.

A tudományos nap védnöke: *Csehák Judit dr.*, egészségügyi miniszter

Elnökség:

Nagy Péter Pál dr., *Svastics Egon dr.*, *Göncz Árpádné, Lipsey Attila prof. dr.*, *Vasváry Artúrné dr.*, *Göblyös Péter prof. dr.*, *Bodó Miklós prof. dr.*

Műsor:

10.00–11.00

Megnyitó: *Nagy Péter dr.*

Farkas Attila dr.: Szicília – Szent Agáta szigete, Magyar népének Szent Agátáról, Perenye községből. Péter Pál Iskola gyermekkara, Video

Tudományos program:

11.00–11.15

Budai András dr.: A mammográfiás szűrésről

11.15–11.30

Vasváry Artúrné dr.: Kommunikáció az

életmentő szűrővizsgálaton való részvétel elősegítésére

11.30–12.30

A mammográfiás szűrés hatása a társzaktákra – kerekasztal-megbeszélés
Moderátor: *Bodó Miklós prof. dr.*

Részvevők:

Radiológia: *Nagy Gyöngyi dr.*

(Zalaegerszeg)

Patológia: *Sipos József dr.*

(Zalaegerszeg)

Sebészet: *Kiss Sándor dr.*

(Szent János Kórház)

Családorvos: *Balogh Sándor dr.*

(Országos Alapellátási Intézet),

Kelemen László dr.

Pszichiáter: *Juhász Krisztina dr.*

Ellátásszervezés: *Kereszty Éva dr.*

(Egészségügyi Minisztérium)

12.30–13.30

A General Electric Medical Systems állófogadása

Technikai kiállítás megtekintése

13.30–16.00

A mammográfiás szűrésben résztvevő centrumok tapasztalatai

Moderátorok: *Döbrössy Lajos dr.*

Demeter Jolán dr.

A konferencia ideje alatt kiállítás az emlővel kapcsolatos eszközökről, szaktanácsadással.

A részvétel díjtan.

Információ: *Demeter Jolán dr.*, a konferencia szervezője, Szent János Kórház, tel: (06-1) 458-4509

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

A **Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság** 2003. évi országos konferenciáját 2003. május 30-án és május 31-én rendezi.

Helyszín: Budapest

Előadások bejelentésének határideje: 2003. március 1.

Kedvezményes regisztrációs határidő: 2003. április 30.

Előzetes jelentkezés:

MÉBOT Kongresszusi Titkárság

E-mail: mebot@conferences.hu

Zsivnovszki Magdolna

Tel: (06-1) 279-6188

Fax: (06-1) 386-9378

Kiadó a belvárosban bőrgyógyászati, belgyógyászati tevékenységre alkalmas kultúralt helyiség.

Telefon: 337-4380

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

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

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
 - magyar állampolgárság
 - MOK tagság igazolása
 - közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek
- Csatolandó:
- szakmai önéletrajz
 - erkölcsi bizonyítvány
 - diploma és szakvizsga-bizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- lakás biztosított,

– házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Elek Attila dr.* igazgató főorvostól, tel: (06-53) 351-761

A **Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Igazgatósága** pályázatot hirdet *radiológus orvosi* állásra.

Szakvizsgázottak vagy szakvizsga előtt állók jelentkezését várjuk.

Az állással kapcsolatos részletes információt *Dr. Palicz Tamástól* lehet kérni (06-1) 355-1122/146-os telefonszámon.

A pályázatok benyújtását a Semmelweis Egyetem Humánpolitikai Osztályára (1085 Budapest, Üllő u. 26.) kérjük az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenést követő 30 napon belül.

A **Fővárosi Önkormányzat Nyíró Gyula Kórház** (1135 Budapest, Lehel utca 59.) felvételt hirdet *röntgen szakorvos és bőrgyógyász szakorvos* részére.

Pályázati feltétel:

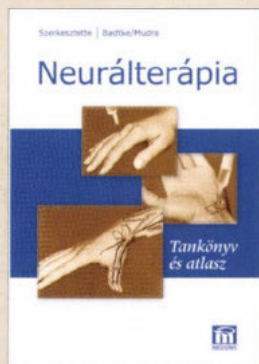
Orvosi diploma, szakképzettséget igazoló okiratok másolata, szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajz, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány, MOK tagságának igazolása, valamint nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot a jogszabályban előírt bizottság megtekintesse.

Bérezés a Kjt., valamint megállapodás szerint.

A pályázati anyagot 1 példányban a kórház főigazgatóságára kérjük eljuttatni.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

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

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

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

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

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

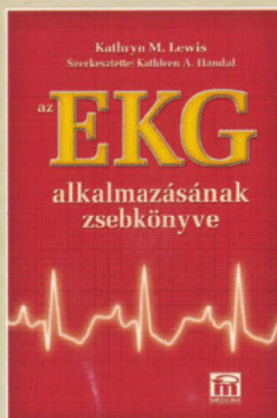
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

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

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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 azok 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.

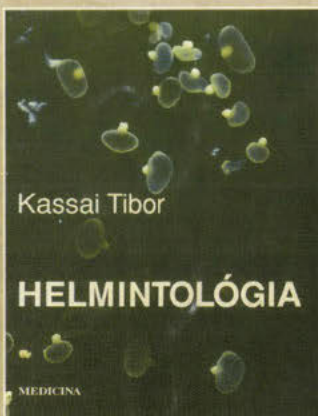
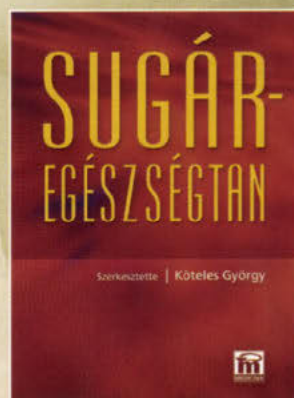
Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

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



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélszöködök 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 alapozást nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 369 oldal Bolti ár: 6300 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 3. szám

2003. január 19.

560 Ft

A Staphylococcusok methicillinrezisztenciája és a kimutatásukra szolgáló módszerek	107
A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI	
Az akut pulmonális embolia diagnosztikájának újabb lehetőségei	117
KLINIKAI TANULMÁNYOK	
A pszichofarmakonválasztás jellemzői az öngyilkossági kísérletekben	121
ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK	
Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon	125
EXPERIMENTÁLIS VIZSGÁLATOK	
Szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter neoimplantatiók során	129
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	133
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	147
KÖNYVISMERTETÉSEK	150
HÍREK	151



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1056 Budapest Nagyvárad tér 4.

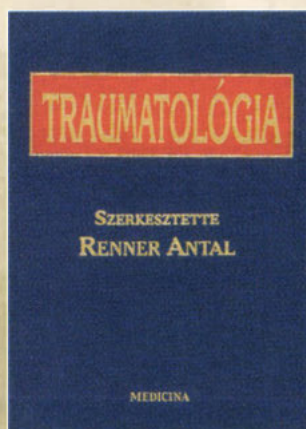
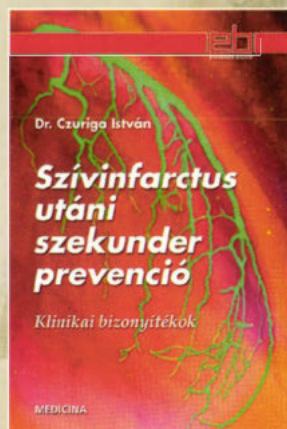
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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



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. Mind ez 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



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 3. szám – 2003. január 19.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Oszvath 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.,
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
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 3. szám – 2003. január 19.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

January 19., 2003. Volume 144. No. 3.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A Staphylococcusok methicillinrezisztenciája és a kimutatásukra szolgáló módszerek Fehérváriné Tóth Mónika dr., Rozgonyi Ferenc dr.	107	Methicillin-resistance of staphylococci and methods to show its presence Fehérváriné Tóth, M., Rozgonyi, F.	107
A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI		QUESTIONS OF DIAGNOSTICS	
Az akut pulmonalis embolia diagnosztikájának újabb lehetőségei Szinku Zsolt dr., Sülle Csaba dr., Mágel Ferenc dr., Rumi György dr., Horváth Gyula dr.	117	New approaches for the diagnosis of acute pulmonary embolism Szinku Zs., Sülle, Cs., Mágel, F., Rumi, Gy., Horváth, Gy.	117
KLINIKAI TANULMÁNYOK		CLINICAL STUDIES	
A pszichofarmakonválasztás jellemzői az öngyilkossági kísérletekben Osváth Péter dr., Fekete Sándor dr.	121	Choice of psychopharmacons in suicide attempts Osváth, P., Fekete, S.	121
ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK		NEWER SURGICAL METHODS	
Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon Fehérvári Imre dr., Nemes Balázs dr., Kóbori László dr., Fazekas János dr., Mátyus János dr.	125	Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary Fehérvári, I., Nemes, B., Kóbori, L., Fazekas, J., Mátyus, J.	125
EXPERIMENTÁLIS VIZSGÁLATOK		EXAMINATIONS OF EXPERIMENTAL	
Szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter neointplantatiók során Csízy István dr., Furka István dr., Cserni Gábor dr., Józsa Tamás dr., Oláh Csaba dr., Pethő Katalin dr., Németh Norbert dr., Mikó Irén dr.	129	Changes of the ureter microcirculation patterns during neointplantation techniques in animal model Csízy, I., Furka, I., Cserni, G., Józsa, T., Oláh, Cs., Pethő, K., Németh, N., Mikó, I.	129
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	133	FROM THE LITERATURE	133
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	147	LETTERS TO THE EDITOR	147
KÖNYVISMERTETÉSEK	150	BOOK REVIEWS	150
HÍREK	151	NEWS	151
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK	152		

A Staphylococcusok methicillinrezisztenciája és a kimutatásukra szolgáló módszer

Fehérváriné Tóth Mónika dr.¹ és Rozgonyi Ferenc dr.²

Állatgyógyászati Oltóanyag-, Gyógyszer- és Takarmányellenőrző Intézet, Budapest (igazgató: Soós Tibor dr.)¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)²

Magyarországon az utóbbi öt évben fekvő betegek-ből kitenyészett *Staphylococcus aureus* törzsek több mint 25%-a, míg a koaguláz-negatív *Staphylococcus* fajok törzseinek 33,4–70,1%-a volt methicillinrezisztens. Ez azért nagy klinikai probléma, mert a methicillinrezisztens törzsek rezisztensek az összes β -laktám antibiotikumra, és többségük polirezisztens is. Így a terápiás lehetőségek rendkívül korlátozottak, a gyors és pontos mikrobiológiai diagnózis alapvető és életmentő fontosságú. A dolgozatban a szerzők összefoglalják a methicillinrezisztens *S. aureus* törzsek patogenitására vonatkozó és virulenciáját igazoló legfontosabb bizonyítékokat, a methicillinrezisztencia eredetére, genetikai hátterére, kifejeződésének körülményeire, megnyilvánulási formáira és különleges fenotípusos és genotípusos tulajdonságaira vonatkozó ismereteiket. Bemutatják a methicillinrezisztencia kimutatására szolgáló fenotípusos szemikvantitatív és kvantitatív módszereket legfontosabb előnyeikkel és korlátaikkal együtt. Ismertetik azokat a genetikai módszereket, melyekkel a methicillinrezisztenciát kódoló *mecA* gén detektálható, továbbá a járványos esetekben a klonális és genomikus összetartozás és terjedés bizonyítható. Végül korszerű és gyors sémát ajánlanak a methicillinrezisztens *Staphylococcus* törzsek identifikálására, továbbá szisztémás és lokális eliminálására.

Kulcsszavak: methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*, patogenitás, virulencia, genotípus, fenotípus, *mecA* géni kimutatás

Methicillin-resistance of staphylococci and methods for its detection. In Hungary more than 25% of *Staphylococcus aureus* strains and 33.4-70.1% of strains of different coagulase-negative *Staphylococcus* species isolated from inpatients in the last five years were methicillin-resistant. These are great clinical problems because the methicillin-resistant strains are resistant to all β -lactam antibiotics, furthermore, most of them exhibit multiple resistance, too. For these reasons, the fast and exact microbiological diagnosis is of utmost basic and life-saving importance. In this review the most important evidences for proving pathogenicity and virulence of methicillin-resistant *S. aureus* strains and our knowledges on the origin, genetic background, conditions of expression, forms of appearance, phenotypical and genotypical properties of methicillin resistance are summarised. Phenotypical semiquantitative and quantitative methods aiming the detection of methicillin resistance are shown with their advantages and restrictions. Genetic methods applicable to detect *mecA* gene responsible for coding methicillin resistance, furthermore, those by which clonal and genomic relationship and spread can be proven in epidemic cases are presented. Finally, up-to-date schemes for a proper identification as well as systemic and local elimination of methicillin resistant *Staphylococcus* strains are suggested.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, pathogenicity, virulence, genotype, phenotype, *mecA* gene detection

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

A Semmelweis Egyetem 10. (8/3) „Mikroorganizmusok és termékei hatásainak vizsgálata molekuláris, celluláris és organizmus szinten” c. Ph.D. programhoz tartozó munka. Programvezető: Rozgonyi Ferenc dr.

Rövidítések: AP-PCR = tetszőleges primerekkel erősített DNS-mintázat-elemzés; bDNS teszt = (branched) szignálmolekulát erősítő teszt; CFU = telepkepző egység; CPT = Cycling probe technology; szilárd hordozóhoz kötött jelerősítési rendszer; *mecA* = methicillinrezisztencia gén; MIC: minimális gátló koncentráció; MR = methicillinrezisztens; MRSA = methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MS = methicillinszenzitív; MSSA = methicillinszenzitív *Staphylococcus aureus*; NCCLS = National Committee for Clinical Laboratory Standards; PBP = penicillinkötő protein; PCR = polimeráz láncreakció; PFGE = pulse field gel electrophoresis; pulzáló mezős gélelektroforézissal elkülönített nukleinsav-szakaszok analízise; RFLP = restriction fragment length polymorphism analízis; mintázat értékelés, mely az emésztéssel létrejött szakaszok hosszának különbözőségén alapszik

A methicillin klinikai bevezetése után hamarosan megjelentek Nagy-Britanniában (23), majd számos más európai országban, így hazánkban is az első methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek (2, 33, 34). Az első, nagy esetszámú MRSA járványok az európai kórházakban törtek ki, még a 1960-as évek elején (3). Azóta nemcsak kórházakban kezelt betegekből, hanem krónikus betegeket ápoló otthonok lakóiból, vagy kábítószer-élvezők köréből, de szokványos járó betegekből is izoláltak ilyen törzseket (40). Az Amerikai Egyesült Államokban a kórházi *Staphylococcus aureus* izolátumok 25%-a, a koaguláznegatív *Staphylococcus*ok 75%-a methicillinrezisztens (MR) (11).

Magyarországon Rozgonyi és mtsai az 1960-as évek közepétől kísérik folyamatosan figyelemmel a methicillinrezisztencia alakulását. 1963-ban közölt adatok szerint a vizsgált 500 *S. aureus* izolátum között nem

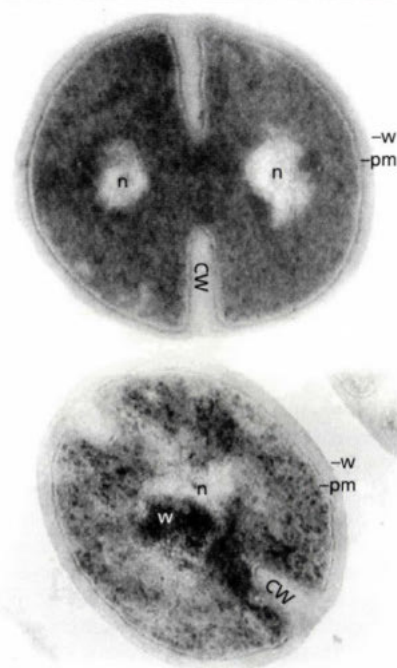
fordult elő MR törzs. 1964–1965-ben 300 *S. aureus* törzs átvizsgálása során 8 MR törzset izoláltak (33). 1966-ban az incidencia 4,3 – 4,6% között, 1967-ben 5,7–7,9% között volt (34). 1975-re az MRSA törzsek aránya 24%-ra emelkedett. A kilencvenes évek második felében Magyarországon a kórházakban fekvő betegekből izolált *S. aureus* törzsek 28,4%-ban, míg a koaguláznegatív *Staphylococcus* izolátumok 70,1%-ban bizonyultak MR-nek (46). A Semmelweis Egyetem klinikáin fertőzés miatt kezelt betegekből 1997–2000 között kitenyészett *S. aureus* törzsek 25,6%-a, a *Staphylococcus epidermidis* törzsek 54,1%-a, a *Staphylococcus haemolyticus* törzsek 33,4%-a és a *Staphylococcus hominis* törzsek 48,3%-a volt MR (38).

A meticillinrezisztencia azért megkülönböztetett jelentőségű, mert egyet jelent az összes penicillin és cephalosporin készítménnyel szembeni rezisztenciával. Ráadásul az ilyen törzsek többsége rezisztens más antibakteriális szerekkel szemben is, kivéve a glikopeptid vancomycint és teicoplanint, valamint az oxazolidinon linezolidot, így szisztémás fertőzésekben rendkívül korlátozottak a terápiai lehetőségeink.

Az MRSA törzsek patogenitása és virulenciája

Korai felismerés volt, hogy egyfelől az MRSA coccosok lassabban osztódnak, szaporodási ütemük lassúbb, generációs idejük hosszabb, mint az ugyanazon populációban lévő MSSA coccosoké, másfelől supraoptimális hőmérsékleten (42 °C) az MRSA baktériumok „elvesztik” meticillinrezisztenciájukat, érzékennyé válnak a meticillin iránt, a minimális gátló koncentráció (MIC) alig magasabb, mint az eredetileg MSSA-nál. Ebből az a hipotézis született, hogy az MRSA törzsek avirulensek lehetnek. Ez a feltételezés azonban egyáltalán nem volt összhangban a klinikai tapasztalatokkal, amelyek kapcsán fatális kimenetelű eseteket is közöltek (37).

Ma már senki sem vonja kétségbe azt a megállapítást, hogy az MRSA törzsek legalább olyan patogének és virulensek, mint az MSSA-k a következő tények miatt: az MRSA coccosok bár kisebbek, sejtfaluk vastagabb (1. ábra) és tripszin- és lizozimrezisztens. Ezen enzimekkel szembeni rezisztencia meticillin jelenlétében is megmarad, a baktériumok nem oldódnak fel (36). A lassúbb szaporodást a leánysejtek hosszabb ideig tartó szétválása okozza, vagyis multiszeptált coccosok keletkeznek, melyek mechanikusan védik egymás felszínét. Az MRSA coccosok sejtmembránja szignifikánsan több neutrális és poláris lipidet tartalmaz, zsírsavösszetételét könnyen változtatja, így e membrán adaptációs és impermeabilitási képessége nagyobb. Az MRSA coccosok felszínén látható egy extra sejtfalréteg, több rajta a nyák és megtalálható mindazon proteín, amely a receptorokhoz (fibrinogen, fibrin, trombospondin, thrombin, fibronectin, kollagén, glukozaminoglikán, laminin, vitronektin stb.) való kötődéshez és az ezek általi maszkírozáshoz szükséges. E kötőfehérjék sztereokémiai megjelenése vagy sűrűsége eltér az MSSA-étól, ezért a kötődés lassabban megy végbe.



1. ábra: Meticillinérzékeny és -rezisztens *Staphylococcus aureus* sejtek elektronmikroszkópos képe
W = sejtfal; CW = benövő keresztfal; pm = plazmamembrán; n = nukleáris állomány; m = mezoszóma

Ez a laboratóriumi azonosításban problémát is jelenthet azzal, hogy a fibrinogénkötő protein (clumping faktor) lassan köti a fibrinogént, a protein A pedig lassan köti az IgG-molekula nem specifikus Fc-részét, minek következtében nem történik gyors kicsapódás a kettőt egyesítő latex agglutinációs tesztben, és a tapasztalatlan vagy türelmetlen mikrobiológus clumping negatív = koaguláz negatív *Staphylococcus*nak ítéli a tenyészetet.

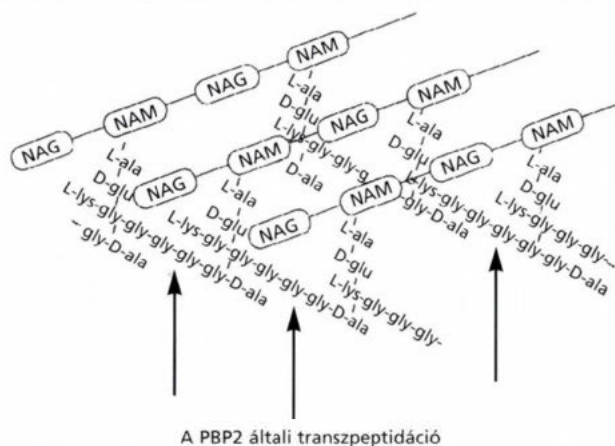
Az MRSA-k is termelik mindazokat a lipid-, szénhidrát-, protein- és nukleinsavbontó enzimeket, amelyek a gazdaszervezet sejtjeinek és szöveteinek destrualásához szükségesek. Ugyanez vonatkozik az exotoxin (leukocidin, α -toxin, exfoliatin, toxikus shock szindróma toxin, enterotoxinok) termelésére, sőt enterotoxin B termelésük szoros összefüggést mutat a meticillin rezisztenciával. A legsúlyosabb és közvetlen bizonyíték pedig az, hogy bár az MRSA coccosokból egy log egységgel több kell *in vivo* az LD50-hez mint az MSSA-ból, de szignifikánsan gyakoribb a túlélők veséjében, májában és lépében perisztáló MRSA, mint MSSA (37).

A meticillinrezisztencia jellegzetességei

A meticillinrezisztencia alapja

A legtöbb MR *Staphylococcus* törzs esetében a rezisztencia oka egy módosult penicillinkötő fehérje, a PBP2a, vagy másképp PBP2', melynek strukturális

génje a *mecA* gén. A methicillinérzékeny (MS) coccosokban nincs *mecA* gén homológ. Minden *S. aureus* törzs négyféle penicillinkötő fehérjét (PBP-t) termel, a PBP1, 2, 3 és 4 számút, amelyek molekulatömege 85, 81, 75 és 45 kDa (32). A PBP-k a bakteriális sejtmembránhoz kötött, a sejtfa szintézisében részt vevő peptidázok, biokémiai aktivitásuk a szerin-proteázokhoz hasonló. Ezek az enzimek katalizálják a sejtfa peptidoglikán felépítését, a PBP2 a transzpeptidációt, amely lehetővé teszi keresztkötések kialakulását a peptidoglikán pentapeptid részei között (2. ábra). A β -laktám antibiotikumok, penicilinek és cephalosporinok szubsztrátanalógok a peptidoglikán pentapeptid oldallánc D-alanil-D-alanin terminális aminosavaival, amelyek kovalensen kötik a PBP aktív centrumában lévő szerint, megakadályozva ezzel az enzim működését.



2. ábra: A *Staphylococcus* sejtfa peptidoglikán szerkezete. A nyílak a transzpeptidálás helyét jelzik, mely egyben a β -laktám antibiotikumok által kifejtett gátlás helye
NAG = N-acetilglukózamin; NAM = N-acetil-muraminsav

Az MS coccosok számára a β -laktám molekulák kötése letális, mert az osztódó baktériumok sejtfallának háromdimenziós szerkezete nem tud megfelelően kialakulni (36). MR sejtekben egy módosult PBP2a, vagy PBP' található, amely gyenge affinitással köti, vagy egyáltalán nem köti a β -laktám antibiotikumokat, így azok nem tudják kifejteni hatásukat még olyan koncentrációban sem, amely egyébként halálos lenne (21). A PBP2a-t a *mecA* gén kódolja.

A *mecA* gén feltételezett eredete

A *Staphylococcus* fajokban megtalált *mecA* gén és a *Staphylococcus sciuri* *mecA* génnek megfelelő DNS szakasza 80% azonosságot mutat. Wu és munkatársai 1996-ban különböző állatokból izoláltak 134 *S. sciuri* törzset, amelyek az első, *mecA* DNS-mintával reakciót adtak. Ez a baktériumfaj széles körben előfordul, de fertőzéseket csak ritkán okoz. A vizsgálatok során klónozták és szekvenálták a különböző *S. sciuri* alfajokba tartozó izolátumok teljes *mecA* régióját és összehasonlították a *S. aureus* faj törzseinek *mecA* génjével (48).

A 30 vizsgált törzsből MseI enzimmel történt emésztés után hatféle mintázatot lehetett elkülöníteni. A környezeti mintákból izolált *S. sciuri* fajnak három alfaja létezik, a *S. sciuri* subsp. *sciuri*, a subsp. *rodentius* és a subsp. *carnaticum*. Ezen alfajok *mec* régióját összehasonlítva a *S. aureus* megfelelő régiójával, a következőket állapították meg: A *S. sciuri* subsp. *sciuri* és a *S. aureus mecA* génje 79,8%-ban mutatott homológiát, amely 87,8% aminosavsorrend homológiának felelt meg. A vizsgált *S. rodentius* alfaj két törzsének *mecA* génje eltérő szerkezetet mutatott, az egyik törzsben, amelyet humán mintából izoláltak, két kópia volt a *mecA* génből, ebből az egyik azonos volt a *S. aureus* PBP2a determinánsával, a másik pedig a *S. sciuri* subsp. *sciuri* *mecA* génjével volt azonos, és a methicillinnel szemben heterogén rezisztenciával rendelkezett. Ez utóbbi egy ún. „silent” gén, amely nem kódol methicillinrezisztenciát. A másik *S. rodentius* törzs rágszáló eredetű volt, és a *S. aureus mecA* szakaszát hordozta. A másik kópia valószínűleg elveszett. A *S. sciuri* subsp. *carnaticum mecA* génszakasza a *S. sciuri* alfaj génjével, valamint a *S. rodentius* alfaj egyik *mecA* gén kópiájával volt azonos. A *S. sciuri* subsp. *sciuri* törzs *mecA* génjéhez hasonlított homológia a *carnaticum* esetén 98,2% és a *rodentium* 1-es kópiája esetén 94,5% volt (47).

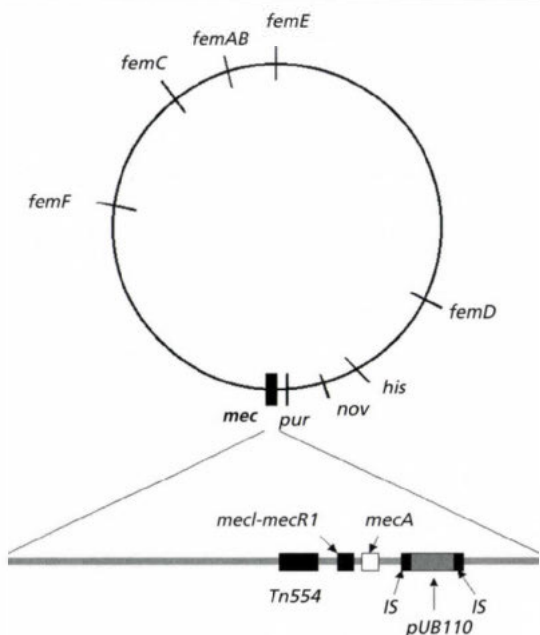
Más adatok hasonlóképpen alátámasztják azt a feltételezést, hogy a *mecA* gén egy koaguláz negatív *Staphylococcus* fajból ered, amely az evolúciót tekintve közeli rokona lehetett a *S. sciuri*-nak. Valamennyi MRSA törzs ennek a néhány ősi methicillinrezisztens törzsnek lehet a klonális leszármazottja (25).

Az látszik a legvalószínűbb feltételezésnek, hogy a *S. aureus*, továbbá a humán szempontból jelentős *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* és a *S. hominis* fajok valamikor a múltban felvették a *S. sciuri* PBP2a ősi prekursor strukturális génjét. A *mecA* gén egész régiója az idők folyamán genetikailag átalakult, rövidebb lett, elvesztek szakaszok, más szakaszok átrendeződtek inszerciós és transzpozon szekvenciák segítségével (1). Úgy tűnik, hogy a *S. aureus* faj számára a *mecA* gén „utánpótlást” az emberi bőrön állandóan jelenlévő és így a β -laktám antibiotikumok szelektáló hatásának állandóan kitett *S. epidermidis* faj MR törzsei szolgáltatják.

A *mec* régió genetikai felépítése

A kb. 50 kb hosszú *mec* régió a *fem* faktorok és a *pur-novhis* régió között helyezkedik el a *Staphylococcus* kromoszómáján (7). A *mec* régióban található a *Tn554* transzpozon, amely az *ermA* génszakaszt tartalmazza, mely az indukálható erythromycin rezisztencia génje (3. ábra). Ezután következik két regulátor gén, a *mecI* és a *mecR1*, amelyek molekuláris felépítésükben, funkciójukban és regulációs mechanizmusukat tekintve a *Staphylococcus* β -laktamáz regulátor szakaszaihoz (*blaI* és *blaR1*) hasonló. A *blaI* egy DNS-kötő fehérje, amely a β -laktamáz gén átírását represszálja. A *blaR1* régió egy szignáltranszdukciós penicillinkötő fehérje, amely β -laktám antibiotikum jelenlétében a β -laktamáz gén átírását elindítja. A *mecI* és a *mecR1* hasonló szabályozó szerepet töltenek be. Az IS431 a *Staphylococcus* fajokban gyakran megtalálható inszerciós szekvencia, amelynek jelenléte összefüggésben állhat egyéb rezisztenciadeterminánsokkal, pl. higany-, kadmium- és tetracyclinrezisztencia (18). Ezután egy beépült plazmid található, a pUB110-es, amely a tobramycinrezisztencia egyik enzimjét kódolja (12).

Az IS431 szekvenciából több kópia is előfordulhat a *mec* régióban. Ezen inszerciós elemeknek az a képessége, hogy



3. ábra: A hozzávetőleg 50 kb *mec* régió és kromoszomális elhelyezkedése a *fem* faktorokhoz és a *pur-nov-his* régióhoz viszonyítva. IS jelzi az IS431 (azonos az IS25-tel) elemeket, amelyek közrefogják a pUB110 tobramycinrezisztencia plazmidot. A Tn554 egy transposon, mely *femA*-t tartalmaz és indukálható erythromycinrezisztenciát kódol (8)

beépülnek és magukkal visznek rezisztenciadeterminánsokat, magyarázhatja a MR *Staphylococcus* törzsek egyidejű rezisztenciáját más antibiotikumokkal szemben.

Heterogén rezisztencia

A methicillinrezisztencia különlegessége a rezisztencia heterogén jellege. Ez azt jelenti, hogy egy adott populációban rezisztens és érzékeny egyedek egyaránt jelen vannak, továbbá, hogy a rezisztens egyedek különböző rezisztenciaszintűek. A rezisztencia mértéke a tenyésztés körülményeitől, továbbá a methicillin és más β -laktamáz stabil penicillin és cephalosporin koncentrációjától függően változik. A populáció sejtjeinek többsége (99,9% vagy több) érzékeny a methicillin alacsony, pl. 1 vagy 5 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációjára. A sejtek közül kevés, pl. 1 a millióból, növekszik 50 $\mu\text{g/ml}$ methicillin jelenlétében is (33, 34, 36, 37).

A heterogén rezisztencia a környezeti feltételek megváltoztatásával homogénné tehető, pl. hipertóniás tápoldat alkalmazásával, amelyet konyhasó vagy cukor adagolásával hozhatunk létre (38), vagy az inkubációs hőmérséklet 30 °C-ra csökkentésével. EDTA hozzáadása, pH 5,2, vagy 42 °C inkubációs hőmérséklet a rezisztenciát teljesen elnyomhatja (35). A rezisztencia kifejeződésének változásai a különböző tenyésztési feltételek hatására átmeneti jellegűek, és teljes mértékben fenotípusosak (2).

A heterogén populációjú törzs átoltása β -laktám antibiotikumot tartalmazó tápközegbe megváltoztatja a rezisztencia fenotípusát magas rezisztenciájú mutáns klónok szelektálásával (39). Olykor a rezisz-

tens klónok 50, 100, 1000 $\mu\text{g/ml}$ methicillinkoncentrációnál is nőnek (37). Ez a laboratóriumi körülmények között létrehozott állapot nem stabil, β -laktám-mentes közegben tenyésztve az erősen rezisztens baktériumokat, fokozatosan elveszítik magas rezisztens tulajdonságukat és az eredeti heterogén rezisztens populáció visszatér.

Borderline, azaz határeset rezisztencia

Ez a methicillinrezisztencia másik fajtája, a methicillin MIC-érték éppen az érzékenységi határérték („break point”) fölött van. Oxacillinnal mérve ez 2–4 $\mu\text{g/ml}$ MIC-értéket jelent (17). Az ún. borderline törzsek két csoportba oszthatók a *mecA* gén jelenléte alapján.

Azok a törzsek, amelyek tartalmazzák a *mecA* gént, heterogén rezisztenciájú törzsek és termelik a PBP2a fehérjét. Kisszámban előfordul olyan szubpopuláció, amely rezisztens és magas methicillinkoncentráció mellett is növekszik.

Az olyan törzsek esetén, amelyek nem rendelkeznek a *mecA* génnel, nem jönnek létre magas rezisztenciájú klónok. Feltételezik, hogy ilyenkor a normális PBP gének valamiféle változást szenvednek, vagy túltermelik a β -laktamáz enzimet (27). Tomasz és munkatársai olyan klinikai izolátumokról számoltak be, amelyekből hiányzott a PBP2a-t kódoló gén, strukturálisan normális PBP-vel rendelkeztek, de ezeknek megváltozott penicillinkötő kapacitásuk volt (42).

Kinetikai vizsgálatok igazolták, hogy a borderline rezisztens törzsek megváltozott PBP-in a penicillinkötés lassabban zajlik le az aciláció csökkent mértéke miatt, a kötött penicillin viszont gyorsabban válik le a deaciláció fokozott mértéke miatt, mint az érzékeny törzseknél (6). A kötőkapacitás változása egy pontmutáció eredménye, amely a penicillinkötő domaint érinti (20). A penicillinkötő fehérjék túlzott mértékű expressziója ugyancsak alacsony szintű rezisztenciát eredményez (22).

Klinikai adatok nem támasztják alá, hogy a rezisztencia mértéke a borderline törzseknél az ezekkel fertőzött betegek kezelésének sikertelenségéhez vezetne. Állatkísérletekből ismert adatok szerint a félszintetikus β -laktamáz-rezisztens származékok hatékonyak a *mecA* negatív, borderline törzsek okozta fertőzések kezelésében (5).

A rezisztencia fenotípusát befolyásoló genetikai faktorok

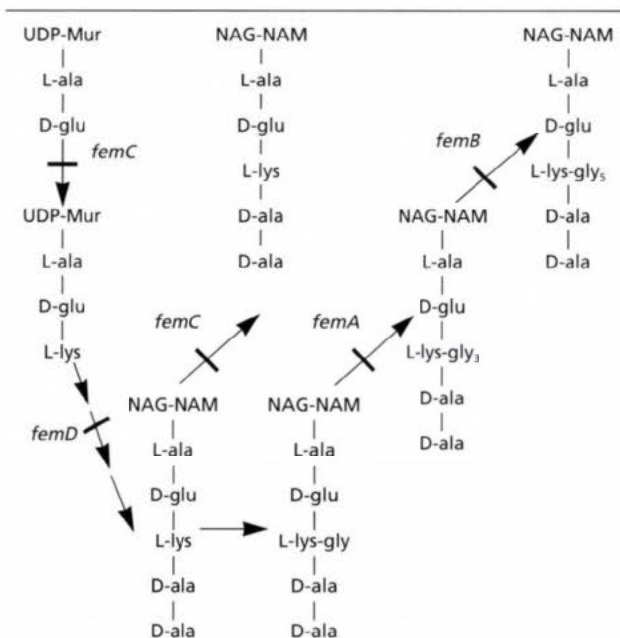
Sokféle faktort határoztak meg, például a *Staphylococcus* fajok penicillinrezisztenciájáért felelős β -laktamáz plazmidját, amely számos úton képes befolyásolni a rezisztencia fenotípusos kifejeződését. Például megakadályozhatja a *mec* régió spontán delécióját a kromoszómából, amely methicillinérzékeny fenotípust eredményezhet.

A β -laktamáz plazmid az eredetileg homogén rezisztenciájú törzset heterogén rezisztenciájúvá változtathatja (19). A β -laktamáz regulációs gének befolyásolhatják a rezisztencia kifejeződését. Az olyan

mutációk, amelyek megváltoztatják a β -laktamáz indukálhatóságát, összefüggésben állnak a methicillinrezisztencia csökkent kifejeződésével. Azon törzsek esetén, amelyek olyan *mec* regulációs géneket tartalmaznak, amelyek kevés PBP2a-t termelnek, vagy egyáltalán nem termelnek PBP2a-t, nem indukálhatóak β -laktám antibiotikumokkal, a rezisztencia kifejeződése részlegesen vagy teljesen gátolt (30).

Az alábbi folyamatok mind érzékenyvé változtatják a rezisztens fenotípust: a *mecA* gén promóter régiójának mutációja, amely a represszor kötését az operátor régióhoz megváltoztatja, vagy megváltoztatja a génátírást úgy, hogy nem, vagy csak kevés PBP2a termelődik, vagy a strukturális gén mutációja is bekövetkezhet, amely működésképtelen fehérjét eredményez.

Felfedeztek olyan kromoszomális géneket is, amelyek a *mec* régiótól teljesen különböznek, azonban feltétlenül szükségesek a rezisztencia kifejeződéséhez. Az ún. *fem* faktorok közül, melyek a sejtfal-szintézis 3. dimenzióját szabályozzák (4. ábra), a *femA* és a *femB* egy operonon helyezkednek el, és két, majdnem teljesen azonos fehérjét kódolnak. Hatásuk a staphylococcus peptidoglikán makromolekula 3. dimenzióját adó pentaglicin összekötő szakaszának képzésében nyilvánul meg (4).



4. ábra: A peptidoglikán prekursorszintézis megakadályozási helyei a *fem* mutánsokban
 UDP-Mur = uridin-difoszfomuramil prekursor; NAG-NAM = N-acetilglukozamin-N-acetil-nuraminsav diszacharid (14)

Mivel közvetlen vizsgálati módszert akkor még nem dolgoztak ki, mutánsok vizsgálatával igazolták szerepüket. A kémiai mutagenézissel létrehozott *femAB* nullmutánsokat lysostaphinrezisztenciájuk alapján választják ki. Az izolált mutáns *femA* fenotípusú, azaz methicillinérzékeny, ezenkívül sejtfala csökkent glicintartalmú, valamint súlyos morfológiai zavarok jelentkeznek a sejtosztódás során. A vad típus fenotípusát helyre lehet állítani *femA* bejuttatásával a mutánsba, ami azt jelenti, hogy a mutáció a *femA*

génen lokalizálódik. A *femB* nem képes helyettesíteni a *femA*-t. A mutáns sejtfalában a pentaglicin hídból csak az első glicin van jelen. Megállapították, hogy a *femA* a második és harmadik glicin beépítéséért felelős, a *femB* pedig a negyedik és ötödik glicint köti hozzá a lánchoz (13).

Ezek a gének, illetve az általuk kódolt fehérjék a Staphylococcusok sejtfalának peptidoglikán szintézisében vesznek részt.

A kiindulási anyag az ún. lipid II prekursor. Háromféle glicil-tRNS szállítja a szintézishez szükséges aminosavakat. A *fem* gének által kódolt fehérjék enzimatisz működése révén glicin-aminosavak adódnak a peptidlánchoz, amely keresztvidet képez a pentapeptid láncok között. Azt az enzimet, amely az első glicint hozzákapcsolja a pentapeptid lánc lizil- ϵ -amino-oldalláncához, a *femX* gén kódolja (43). Az enzimet szortáznak nevezték el. A szortáz enzim 206 aminosavból felépülő fehérje, amely az N-terminálison közel egy ún. szignál szakaszt tartalmaz, amely a sejtmembránhoz „horgonyozza” a molekulát.

Ennek a szortáz enzimnek proteáz és transzpeptidáz kettős aktivitása van. A fehérjeláncot az erősen konzervatív LPXTG szakaszon belül a treonin (T) és a glicin (G) között hasítja el. Az LPXTG szakaszt először a *S. aureus* protein-A anyagában találták meg, majd napjainkig több mint 60, különböző Gram-pozitív baktériumfaj (pl. *Lactococcus*, *Enterococcus* és *Listeria*) sejtfalából izolálták ezt a szekvenációt (29). A staphylococcus proteinjai, például az előbb említett protein-A, az ún. clumping faktor, amely fibrinogénkötő protein, valamint a fibronektinkötő fehérje, mind tartalmazzák az LPXTG motívumot, és valamennyien a virulencia faktorainak tekintendők. A szortáz inaktiválása jelentősen csökkentheti a virulenciát (10). A szortáz enzimmel nem rendelkező mutánsok nem képesek a felületi fehérjéket a membránhoz kapcsolni, emiatt a hasítatlan C-terminális szignált hordozó prekursor molekulák felszaporodnak. Az a génszakasz, amely a szortáz enzimet kódolja, az ún. knock-out mutánsokban hiányzik, emiatt különféle fehérjéket nem tudnak a membránhoz kapcsolni. Ezek a mutáns törzsek csökkent virulenciával rendelkeznek (26). A szortáz enzimet kódoló génszakasz jelenléte az MRSA törzsekben a virulencia megtartását jelenti.

A methicillinrezisztencia kimutatására alkalmas módszerek

Fenotípusos szemikvantitatív módszerek

Mivel az oxacillin kémiailag stabilabb, mint a methicillin, és ez utóbbit már a gyógyításból is kivonták, a rezisztencia kimutatására az oxacillint használják.

Korongdiffúzió: Az USA-beli National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ajánlása szerint a *S. aureus* törzsek 0,5 McFarland sűrűségű (kb. 5×10^5 CFU/ml) szuszpenzióját egyenletesen visszük fel a 2% NaCl-ot tartalmazó Mueller-Hinton agar felszínére. 10 perces „száradás” után 1 μ g oxacillint tartalmazó korongot teszünk a

táptalaj felszínére, majd 35 °C-on 24 óráig inkubáljuk aerob módon. A koaguláz negatív *Staphylococcus*oknál ajánlott a 48 órás inkubálás, ha 24 órára érzékeny a törzs. A gátlási zóna átmérőket mm pontossággal mérjük (*S. aureus*: ≤ 10 mm rezisztens, ≥ 13 mm érzékeny, koaguláz negatívok: ≤ 17 mm rezisztens, ≥ 18 mm érzékeny).

A legtöbb klinikai mikrobiológiai diagnosztikai laboratórium ezt a módszert használja rutinszerűen, mert olcsó, könnyen beilleszthető az antibiotikum-érzékenységet meghatározó rendszerbe és védi a beteget is és az orvost is, mert inkább túl-, mint alábecsüli a rezisztenciát, így csökkenti a kezelés sikertelenségének kockázatát. Specifikussága és reprodukálhatósága azonban ennek a módszernek a legkisebb. MR-nek mutatója ugyanis mindazon törzset, amely szaporodni tud 1 μg oxacillin jelenlétében függetlenül attól, hogy ténylegesen a *mecA* gén expressziójának, vagy hosszan tartó, és így szelektív nyomást jelentő β -laktám alkalmazást követő átmeneti fenotípusos hozzászokásnak, penicillináz hiperprodukciónak, vagy specifikus oxacillináz enzimnek tulajdonítható a rezisztencia. Érzékenynek mutatja viszont azokat az izolátumokat, melyek populációjában a rezisztens egyedek gyakorisága $\leq 10^{-5}$.

Oxacillines agar lemez-teszt: 1 μl kacsnyi 5×10^5 CFU/ml inokulumot szélesztünk a 4% NaCl-dal és 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oxacillinnel kiegészített Mueller–Hinton-agar felületére. 35 °C-on, 24 óráig aerob módon inkubáljuk, majd ellenőrizzük a növekedést. Akárcsak 1 telep növekedése rezisztenciát jelent. A módszer érzékenysége 100%-os a *S. aureus* és 95%-os a koaguláz negatív törzsek esetén. Ez utóbbiaknál javasolt a 48 óráig tartó inkubáció. A reprodukálhatóság a törzsek átoltása, szobahőmérsékleten való tárolása, vagy túlhígítás miatt ennek a módszernek az alkalmazása esetén is csökkenhet.

Latexagglutinációs teszt: A *mecA* gén által kódolt PBP2a (PBP2') fehérje kimutatására alkalmas teszt, amely a PBP2a ellen termelt és latexszemcsékre adszorbeált specifikus antitest, és a baktérium PBP2a membránfehérjéje, mint antigén találkozásakor kialakuló agglutináció alapján. A módszer egyszerű, gyors (fél óra), specifikus és reprodukálható, nagyszámú *S. aureus* törzs methicillinrezisztenciájának kimutatására alkalmas (Juhász Á. és mtsai Magyar Kemoterápiai Társaság Konf. Hajdúszoboszló, 2000, valamint Rozgonyi F. és Berek Zs. nem közölt adatok). Viszonylagos drágasága és megoldatlan finanszírozása miatt nálunk még nem terjedt el, pedig két napot lehetne vele nyerni a célzott antibiotikumkezelésben.

Fenotípusos kvantitatív módszerek

Leves hígítási tesztek: Az NCCLS ajánlása szerint 2% konyhasóval, kalcium- és magnéziumionokkal kiegészített Mueller–Hinton-táplevest alkalmazunk. Az oxacillin hígítás kivitelezhető 1 ml végtérfogattal hagyományos Vidal- vagy Wassermann-kémcsövekben (macrodilutio), vagy 8×12 lyukú műanyag microplate-en (microdilutio). A beoltás 5×10^5 CFU/ml inokulummal történik, majd 35 °C-on 24 óráig tenyésztjük a baktériumokat. A koaguláz negatív *Staphylococcus* törzsek esetén 48 órára ki lehet terjeszteni az inkubációs időt, ekkor nyilváníthatjuk a törzset érzékenynek, vagy rezisztensnek (28).

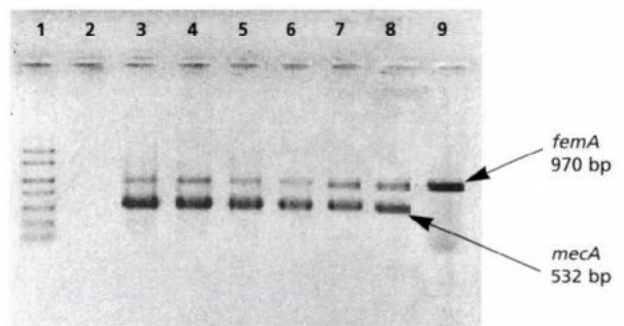
Agar-dilutio: A módszer lényege, hogy az antibiotikumot az előzőleg elkészített hígításokban belekeverik a táptalajba, és a táptalaj ez után dermed meg. Egy-egy oxacillintartalmú lemezt egyidejűleg több törzs tenyészetének megfelelő hígításával inkubálunk. Az inkubálás 35 °C-on 24 óráig történik. A MIC eredményeként azt a minimális oxacillin koncentrációt kell megadni, amely teljes mértékben gátolta a baktériumok növekedését.

Grádiens diffúziós teszt (Epsilon meter, vagy E-test): Az oxacillin koncentrációkat preformált grádiensként tartalmazó csíkokat a gyártó cég leírásának megfelelően alkalmazzuk (AB Biodisk, Solna, Svédország). Sós agar lemezeket inokulálunk a korongdiffúziós eljárásnál leírtak szerint, majd felhelyezzük az oxacillin E-teszt csíkokat és a lemezeket és 30 °C-on inkubáljuk 24 órán át. A MIC-értékeket a gátlási zóna és a tesztgrádiens csíkjának találkozásánál olvassuk le.

Genetikai módszerek

Polimeráz láncreakció (PCR): Az 1980-as évektől egyre tökéletesedő, és a *mecA* gén kimutatására szolgáló PCR (polymerase chain reaction) módszert tekintik a methicillinrezisztencia vizsgálat arany standardjának. A vizsgálat során egy bizonyos DNS-szakasról a hozzáadott primerek segítségével sok kópia készül, a sokszorosított termékek gélelektroforézissel kimutathatók.

A *mecA* génen kívül meghatározható más génszakaszok is egyidejűleg, abban az esetben, ha a detektálásuk megoldható, azaz az amplifikált géntermékek jól elkülöníthető sávot adnak a gélelektroforézis során (5. ábra). Ezenkívül a génszakaszoknak csak a saját primerjük számára szabad templátot képezniük. Ilyen génszakasz például a 16S RNS géne, valamint a *nuc* gén is, amely a *S. aureus* fajra jellemző enzim, a termotabil nukleáz géne (16). A multiplex PCR-teszt lerövidíti az azonosítási időt, különösen a koaguláz negatív *Staphylococcus* fajok esetén (48). Ubukata (44) továbbfejlesztette a módszert hemokultúrából történő *mecA* gén közvetlen kimutatására. A hemokultúra táptalajokban lévő Na-polianthenol-szulfonát azonban gátolja a PCR-reakciót, ezért azt előzőleg el kell távolítani a reakcióelegyből (15).



5. ábra: A *mecA* és *femA* gének kimutatása multiplex PCR technikával *Staphylococcus aureus* törzsekből. 1. marker, 2. minta nélküli kontroll, 3–7. methicillinrezisztens *S. aureus* klinikai izolátumok, 8. *S. aureus* BB270 *mecA* pozitív kontroll, 9. *S. aureus* ATCC29213 *mecA* negatív kontroll

Signálmolekulát erősítő teszt (bDNS-test): Ez a teszt nem PCR alapú, mert nem a target DNS szekvenciát amplifikálja, hanem a signálmolekulát. Használható vírusrészecské pl. HIV vagy HCV meghatározására vérből, de a *mecA* gén közvetlenül vérből való kimutatására is (49). Pontossága a szerzők szerint megegyezik a *mecA*-PCR-reakcióval. A *Staphylococcus* sejtekből származó DNS hibridizál a hozzáadott targetszakaszokkal, ezek enzimekkel vannak jelölve, amelyekhez egy kemilumineszcens szubsztrát kapcsolódik. A kibocsátott fény műszerrel mérhető (24).

Restriktions enzimhasításon alapuló fragmenthossz analízis (restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP): A reakció során az amplifikált DNS-t restriktions enzimekkel

emésztik. Ezek az endonukleázok csak bizonyos helyeken hasítják a DNS-t, így egyedi, kisméretű szakaszok keletkeznek. Ezért, ha a target-DNS szekvenciája ismert, az RFLP-reakció megerősíti a target-DNS jelenlétét (9).

Pulzáló mezőjű gélelektroforézis (pulse field gel electrophoresis, PFGE): A *S. aureus* baktériumok DNS-e SmaI enzimmel emésztve különböző hosszúságú DNS-szakaszokra hasad. A DNS-szakaszok jellegzetes mintázatot adnak, amely csak erre a baktériumfajra jellemző (41). Ez a módszer elsősorban az egy fajba tartozó MR törzsek klonális összetartozásának epidemiológiai vizsgálatára használatos.

Tetszőleges primerekkel végzett PCR (arbitrarily primed polymerase chain reaction, AP-PCR): DNS-amplifikáció alapuló eljárás, melynek lényege az, hogy – nem ismerve a cél DNS szekvenciáját – az amplifikációhoz tetszőleges primereket alkalmaznak. A PCR-rel történő felerősítés után a termékeket agaróz gélelektroforézissel szeparálják, és az így képződött mintázatokat hasonlítják össze (47).

Kettős azonosítás (binary typing): A PFGE reakció során előzetesen nyert, és meghatározásra váró DNS-darabokat Southern blot segítségével hibridizáltatják a klónozott ismert DNS-darabokkal. A hibridizáció megtörténtét hibridizációs szignál jelzi, amely jellemző minden egyes *Staphylococcus* izolátumra. Ezután a törzseket össze lehet vetni egymással, a genetikai hasonlósági mintázat elemzésével (45).

Cycling probe technology (CPT): A CPT olyan jelerősítési rendszer, amely lehetővé teszi nukleinsavak, mint célszekvenciák meghatározását a célszekvenciák sokszorosítása nélkül. A *S. aureus mecA* génjének kimutatásához egy mesterségesen összeállított hibridizációs teszt-DNS-t (probet) használnak, amely DNS-RNS-DNS kiméra. A teszt-DNS 5' végén fluoreszcein, 3' végén biotin van kötve. Ez hibridizál a megfelelő DNS-szakasszal, és a hibridizált termék az RNáz H enzim szubsztrátja lesz, amely elhasítja az RNS internukleotid kapcsolódási helyén. A teszt-DNS a célszekvenciáról leválik, és a kötőhely így szabadabbá válik a következő probe számára (8). Általában szilárd hordozóhoz kötik az oligonukleotidokat, amelyek kapcsolódnak a célszekvenciákhoz, ez lehet 1 µm átmérőjű műanyag gyöngy, vagy az ún. „Sera-Mag” mágneses részecske. Szilárd hordozó lehet még pl. egy ún. csík, amely az oligonukleotidokat hordozza. A csík egy nitrocellulóz membrán sztreptavidinnel és IgG-antitesttel bevonva. A *mecA* gén hiányában az el nem hasított teszt-DNS az antifluoreszcein-arany konjugátumhoz kötődik, amelyet a csík sztreptavidinje köt meg, ezzel jellegzetes vonalat ad a csíkon. A *mecA* gén jelenlétében a teszt-DNS-t elhasítja az RNáz-H enzim, és így nem képződik vonal a szalagon. Ez a módszer nem igényel költséges berendezéseket és viszonylag hamar, 1,5 óra alatt ad eredményt (14). A kontrollvonal a feleslegben lévő anti-F-GP-n (antifluoreszcein-konjugált arany részecskén) kötődik a csík nyúl-anti-egér IgG vonalához.

DNS-hibridizáció kemilumineszcencia detektálásával: A módszer elve hasonló az előzőhöz, a hibridizált *mecA* gént akridinium-észterrel jelölve lehet detektálni. A kemilumineszcenciát luminométerrel mérik. Ez a módszer az előzetes baktériumtenyésztésen kívül 3,5 órát vesz igénybe 25 minta elemzése esetén (24).

Valós idejű (real-time) Fluoreszcens PCR: Ez az egyik legújabb módszer, a PCR-módszer továbbfejlesztett változata, amelyhez egy ún. LightCycler PCR-készülék szükséges. A duplex módszer két génszakaszt tud egyidejűleg kimutatni, például a *mecA* génen kívül egy *S. aureus*-specifikus génszakaszt. Az amplifikálandó génszakaszokat és a primereket úgy kell megválasztani, hogy a reakcióegyben ne képződjenek primerdimerek és a komponensek között ne legyen keresztreakció. A meghatározás érzékenysége a

mecA gén esetén 25 CFU (ennek megfelelő génszakasz) és a *S. aureus*-specifikus génszakasznál 5 CFU. Egyidejűleg több minta mérhető és a különböző fluoreszcens festékek alkalmazásával több szín is megjeleníthető. A számítógép monitora az aktuális állapotot ki tudja mutatni, majd a reakció végén a görbéket ki lehet nyomtatni. A módszer az amplifikálandó génszakasz mennyiségi meghatározására is alkalmas, ha előre ismert mennyiségű amplikont mérünk le, és ezekhez a standard görbékhez hasonlítjuk a mintánkat (31).

Következtetések és javaslatok

A *mecA* gén kimutatására használt fentebb ismertetett módszerek érzékenysége és reprodukálhatósága a laboratóriumi körülmények függvényében igen magas, de igen alacsony is lehet, ezért a biztosan pozitív és biztosan negatív kontrolltörzsek, továbbá belső standard használata elengedhetetlen a minőségi munka biztosítása érdekében. Megfelelő kivitelezés mellett a specifitás közel 100%-os.

A *mecA* gén jelenléte, bár abszolút fontos információ, semmiféle felvilágosítást nem ad arra vonatkozóan, hogy *in vivo* hogyan fejeződik ki a methicillin-rezisztencia, milyen a rezisztenciaszint, homogén vagy heterogén rezisztens-e az adott törzs populációja. Ennek ellenére a *mecA* gén jelenléte klinikailag azt jelenti, hogy az ilyen fertőzés kezelésére az összes β-laktám antibiotikum készítmény kontraindikált.

Az MRSA és MR koaguláz negatív *Staphylococcus* törzsek világszerte nagy problémát okoznak az egészségügyben, különösen az általuk okozott kórházi járványok és az ezeket okozó hordozók miatt. A diagnosztikai laboratóriumoknak nagyszámú beteg vizsgálati anyagaiból kell a legrövidebb időn belül a kórokozót kimutatni és antibiotikumérzékenységét meghatározni, és a kezelőorvos számára a terápiára információt adni.

Ez ma a legkorszerűbben a *Staphylococcus*ok methicillinrezisztenciájára koncentrálna úgy érhető el, hogy először véres agaron színtenyésztésben kitenyésztjük a törzset, majd a clumping faktor és a proteín-A jelenlétének egyidejű kimutatásával eldöntjük, hogy *S. aureus*ról, vagy koaguláz negatív *Staphylococcus*ról van-e szó. Az előbbinél minden esetben, az utóbbinál akkor, ha klinikailag lényeges és fontos a kóroki szerepe, tenyészten ki akár fekvő, akár járó betegből, azonnal meghatározzuk a *mecA* gén által kódolt PBP2a (PBP2') fehérje jelenlétét latexagglutinációs teszttel. Ha ez pozitív, a törzs MR-nek nyilvánítandó, és bármely β-laktám készítmény adása kontraindikált.

Ilyen esetekben a választási lehetőségeink empirikus azonnali terápiára szisztémás fertőzésben vancomycin, teicoplanin, linezolid, ciprofloxacín, amikacin vagy netilmicin. Meg kell határozni ezen szerek MIC-értékét, vagy „break-point”-ját az oxacillinnel együtt, és ezek birtokában kell váltani a leghatásosabb szerre vagy kombinációra.

Ha az MR izolátumok egy osztályon vagy rendszerben halmozottan fordulnak elő, multiplex PCR-

technikával ki kell mutatnunk a *mecA* gén jelenlétét, majd PFGE-vel a genetikai klonális összetartozásuk mértékét. Jelenleg genetikailag akkor mondhatunk járványosan előfordulónak egy-egy MR törzset, ha a PFGE mintázatuk azonos, vagy nagyon hasonló. Ez a *S. aureus* szubkulturáknál viszonylag könnyen kimutatható, más *Staphylococcus* fajoknál azonban igen nehéz, ezért más, genotípusos és stabil fenotípusos tulajdonságot is számba kell vennünk. Lokális fertőzés vagy hordozás esetén ugyanezek a teendők a meticillinrezisztencia és az izolátumok összetartozásának kimutatására.

Ha a lokális fertőzésből fertőtlenítőszerrel nem lehet eliminálni az MR törzseket, akkor lokálisan primicin, mupirocin, clindamycin vagy chloramphenicol per os pedig valamelyik, a leukocytákban felhalmozódó makrolid (azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, josamycin, roxithromycin, spiramycin stb.) jön szóba, ezért ezek MIC-értékét vagy „break point”-ját kell meghatározni.

A *mecA* gén hiánya egyértelműen oxacillinérzékenységet jelent, így szisztémás kezelés bármely *Staphylococcus*-ellenes β -laktámáz-stabil szerrel végezhető, ha allergia nem áll fenn.

Lokális MS *Staphylococcus*-fertőzésben a lehetőségeink ugyanazok, mint az MR fertőzésben, természetesen érzékenységi vizsgálatok alapján, de a bőrön, vagy a nyálkahártyán a normális flórához tartozó koaguláz negatív *Staphylococcus*okat nem irtjuk, mert dysbacteriosist okozunk és helyet csinálunk a gombáknak!

Köszönetnyilvánítás: Hálásak vagyunk Muk Andrásnak és Ghidán Ágostonnak az ábrák szerkesztéséért. Kutatásaink az OTKA T032473 pályázat témakörébe tartoznak.

IRODALOM: 1. Archer, G. L., Niemeyer, D. M., Thanassi, J.A. és *mtsa*: Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38, 447-454. – 2. Barber, M.: Methicillin-resistant staphylococci. J. Clin. Pathol., 1961, 14, 385-393. – 3. Benner, E. J., Kayser F. H.: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1968, ii, 741-744. – 4. Berger-Bächli, B., Barberis-Maino, L., Strässle, A. és *mtsa*: FemA, a host-mediated factor essential for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: molecular cloning and characterization. Mol. Gen. Genet., 1989, 219, 263-269. – 5. Chambers, H. F., Archer, G. L., Matsuhashi, M.: Low-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33, 424-428. – 6. Chambers, H. F., Sachdeva, M. J., Hackbarth, C. J.: Kinetics of penicillin binding to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus*. Biochem. J., 1994, 301, 139-144. – 7. Chambers, H. F.: Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin. Microb. Rev., 1997, 10, 781-791. – 8. Cloney, L., Marlowe, C., Wong, A. és *mtsa*: Rapid detection of *mecA* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using cycling probe technology. Mol. Cell Probes 1999, 13, 191-197. – 9. Cockerill, F. R.: Genetic methods for assessing antimicrobial resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 1999, 43, 199-212. – 10. Cossart, P. és Jonquières, R.: Sortase, a universal target for therapeutic agents against Gram-positive bacteria? PNAS, 2000, 97, 5013-5015. – 11. Cox, R. A., Mallaghan, C., Conquest, C. és *mtsa*: Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: controlling the spread outside the hospital. J. Hosp. Infect., 1995, 29, 107-119. – 12. Dubin, D. T., Matthews, P. R., Chikramane, S. G. és *mtsa*: Physical mapping of the *mecA* region of an American methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 1661-

1665. – 13. Ehler, K., Schröder, W. és Labischinski, H.: Specificities of *femA* and *femB* for different glycine residues: *femB* cannot substitute for *femA* in staphylococcal peptidoglycan pentaglycine side chain formation. J. Bacteriol., 1997, 179, 7573-7576. – 14. Fong, W. K., Modrusan, Z., Menevin, J.P. és *mtsa*: Rapid solid-phase immunoassay for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using cycling probe technology. J. Clin. Microbiol., 2000, 38, 2525-2529. – 15. Frederics, D. N. és Relman, D. A.: Improved amplification of microbial DNA from blood cultures by removal of the PCR inhibitor sodium polyanthrenolsulfonate. J. Clin. Microbiol., 1998, 36, 2810-2816. – 16. Geha, D. J., Uhl, J. R., Gustafiero, C. A. és *mtsa*: Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. J. Clin. Microbiol., 1994, 32, 1768-1772. – 17. Gerberding, J. L., Miick, C., Liu, H. H. és *mtsa*: Comparison of conventional susceptibility tests with direct detection of penicillin-binding protein 2a in borderline oxacillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 2574-2579. – 18. Gillespie, M. T., Lyon, B. R., Loo, L. S. és *mtsa*: Homologous direct repeat sequences associated with mercury, methicillin, tetracycline and trimetoprim resistance determinants in *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett., 1987, 43, 165-171. – 19. Hackbarth, C. J., Miick, C. és Chambers, H. F.: Altered production of penicillin-binding protein 2a can affect phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38, 2578-2571. – 20. Hackbarth, C. J., Kocagöz, T., Kocagöz S. és *mtsa*: Point mutations in *Staphylococcus aureus* PBP2a gene affect penicillin-binding kinetics and are associated with resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 1995, 39, 103-106. – 21. Hartman, B. J. és Tomasz, A. Low affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol., 1984, 158, 513-516. – 22. Henze, U. U. és Berger-Bächli, B.: Penicillin-binding protein 4 overproduction increases β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40, 2121-2125. – 23. Jevons, M. P.: „Celbenin”-resistant *Staphylococci*. BMJ 1961, 1, 124-125 – 24. Kolbert, C. P., Connolly, J. E., Lee, M. J. és *mtsa*: Detection of the staphylococcal *mecA* gene by chemiluminescent DNA hybridization. J. Clin. Microbiol., 1995, 33, 2179-2182. – 25. Kreiswirth, B. J., Kornblum, R. D., Arbeit, W. és *mtsa*: Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Science 1993, 259, 227-230. – 26. Mazmanian, S. K., Liu, G., Jensen, E. R. és *mtsa*: *Staphylococcus aureus* sortase mutants defective in the display of surface proteins and in the pathogenesis of animal infections. PNAS 2000, 97, 5510-5515. – 27. McDougal, L. K. és Thornberry, C.: The role of β -lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillin and cephalosporin. J. Clin. Microbiol., 1986, 23, 832-839. – 28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12 (ISBN 1-56238-454-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002. – 29. Navarre, W. W., Schneewind, O.: Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 1999, 63, 174-229. – 30. Ornelas-Soares, A., de Lancastre, H., de Jonge, B.L. és *mtsa*: Reduced methicillin resistance in a new *Staphylococcus aureus* transposon mutant that incorporates muramyl dipeptide into the cell wall peptidoglycan. J. Biol. Chem., 1994, 31, 27246-27250. – 31. Reischl, U., Linde, H.-J., Metz, M. és *mtsa*: Rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and simultaneous species confirmation using real-time fluorescence PCR. J. Clin. Microbiol., 2000, 38, 2429-2433. – 32. Reynolds, P. E.: The essential nature of staphylococcal penicillin-binding proteins In Antibiotic inhibition of bacterial cell surface assembly and function. Szerk.: Actor, P., Daneo-Moore, L., Higgins, M. L. és *mtsa*. American Society for Microbiology, Washington D. C. 1988, 343-351. old. – 33. Rozgonyi F. és Rédei I.: *Staphylococcus aureus* methicillin-érzékenységének változásai, methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek izolálása. Orv. Hetil., 1966, 107, 2024-2027. – 34. Rozgonyi, F., Illés, M., Rédei, I.: Incidence and biological properties of methicillin and oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung., 1968, 15, 245-252. – 35. Rozgonyi, F.: Genotypic stability of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* at supraoptimal temperature. Antimicrob. Ag. Chemother. 1976, 10, 377-379. – 36. Rozgonyi F.: A methicillin hatása a *Staphylococcus aureus*-ra, a methicillin rezisztencia gyakorisága és jellegzetességei. Kandidátusi értekezés, 1977, 1-137. – 37. Rozgonyi, F.: Me-

thicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek kóroki szerepe, virulenciája, a rezisztencia fenotípusa és mechanizmusa. 1987, *Doktori értekezés* 1-198. – 38. Rozgonyi, F., Ostorházi, E., Maródi, Cs. és *mtsa*: Resistance to β -lactams and glycopeptides in staphylococci and streptococci. (a review) *Acta Microbiol. et Immunol. Hung.*, 2001, 48, 359-391. – 39. Sabbath, L.D. és Wallace, S.J.: Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1974, 236, 258-266. – 40. Saravolatz, L. D., Pohold, D. J., Arking, L. M.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 325-329. – 41. Struelens, M. J., Dep-lano, C., Godard, C. és *mtsa*: Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulse-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 2599-2605. – 42. Tomasz, A., Drugeon, H. B., de Lencastre, H. M. és *mtsa*: New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33, 1869-1874. – 43. Ton-That, H., Labischinski, H., Berger-Bächi, B. és *mtsa*: Anchor structure of staphylococcal surface proteins. III. Role of the FemA, FemB and FemX factors in anchoring surface proteins to the bacterial cell

wall. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29143-29149. – 44. Ubukata, K., Nakagami, S., Nitta, A. és *mtsa*: Rapid detection of the *mecA* gene in methicillin-resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 1728-1733. – 45. van Leeuwen, W., Sijmons, M., Sluijs, J. és *mtsa*: On the nature and use of randomly amplified DNA from *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 2770-2777. – 46. Veréb I., Sóki J., Deák J. és *mtsa*: *Staphylococcus mecA* gén kimutatása PCR módszerrel klinikai izolátumokból. *Infektológia és Klinikai Immunológia*, 1998, 5, 22-29. – 47. Welsh, J., McClelland, M.: Fingerprinting genomes using PCR with arbitrarily primers. *Nucleic Acid Res.* 1990, 18, 7213-7218. – 48. Wu, S., Piscitelli, C., deLencastre, H. és *mtsa*: Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. *Microb. Drug Resistance*, 1996, 2, 435-441. – 49. Zheng, X., Kolbert, C. P., Delmore, P. és *mtsa*: Direct *mecA* detection from blood culture bottles by branched-DNA (bDNA) signal amplification, abstr. D-23, 87. old. *In Abstract of the 37th Meeting of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Toronto, Ontario, Canada, 1997.*

(Rozgonyi Ferenc dr., Budapest, Nagyvárud tér 4. 1089)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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-elvezetési EKG-n az arrhythmia és a káros 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-elvezetési 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: 2780 Ft

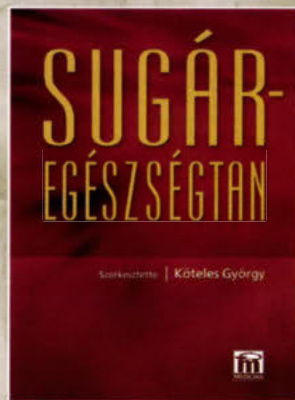
Sugáregészségtan

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



MRSA-infekciókban is!

AZ ELSŐ OXAZOLIDINON

EGY ÚJ ANTIBIOTIKUS HATÓANYAGCSOPORT
ELSŐ TAGJA, EGYEDÜLÁLLÓ HATÁSMECHANIZMUSSAL...

Kezdetől győzelemre ítélve

Kiváló hatásspektrum valamennyi klinikailag jelentős
Gram-pozitív kórokozó ellen, beleértve az egyéb
antibiotikumokkal szemben már rezisztens törzseket is



A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük,
olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

OGYI-eng.szám: 6561/41/2001

ÚJ ZYVOXID™
linezolidinjekció
és -tabletta

Kezdetől győzelemre ítélve

PHARMACIA

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

Az akut pulmonalis embolia diagnosztikájának újabb lehetőségei

Szinku Zsolt dr.¹, Sülle Csaba dr.¹, Mágel Ferenc dr.¹, Rumi György dr.¹ és Horváth Gyula dr.^{2,3}

„Kaposi Mór” Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár
(osztályvezető főorvos: Rumi György dr.)¹

Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Horváth Gyula dr.)²

Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Központ, Kaposvár (igazgató: Repa Imre dr.)³

Bevezetés: A pulmonalis embolia magas mortalitású cardiovascularis betegség, de diagnosztikája még ma is nehéz. **Célkitűzés és módszer:** A közlemény célja a Kaposi Mór Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán egy év alatt heveny pulmonalis embolia miatt kezelt 81 beteg tüneteinek és diagnosztikus vizsgálatainak elemzése a korszerű vizsgálati módszerek bemutatásával, különös tekintettel a D-dimer és a mellkasi spirál-komputertomográfias vizsgálatra. **Eredmények:** Minden betegnél történt EKG-, 88%-ukban mellkasröntgenvizsgálat, 57%-ukban vérgáz-, 53%-ukban D-dimer-meghatározás. A kórházi kezelés alatti halálozás 14,8% volt. A képkalkotó vizsgálatok közül 80,2%-ban tüdőszcintigráfias, 59,3%-ban szív ultrahangos és 8,7%-ban mellkasi spirál-komputertomográfias vizsgálatra került sor. Az összes eset 12,3%-ában vált szükségessé thrombolysis. A szerzők eredményeiket összevetik a 2454 beteg adatait elemző International Cooperative Pulmonary Embolism Registry vizsgálat adataival. **Következtetés:** Véleményük szerint az újabb lehetőségek miatt a pulmonalis szcintigráfiai számának csökkenése várható az alsó végtagi és szív ultrahangos vizsgálatok gyakoribb, egyes esetekben a nagypontosságú spirál-komputertomográfias vizsgálat kiegészítő alkalmazásával.

Kulcsszavak: pulmonalis embolia, tüdőszcintigráfia, D-dimer-teszt, mellkasi spirál- komputertomográfia

New approaches for the diagnosis of acute pulmonary embolism. Introduction: Pulmonary embolism is a high mortality cardiovascular disease, which is difficult to diagnose even today. **Aim and method:** In this study the symptoms and the results of diagnostic methods were analysed in 81 patients with acute pulmonary embolism, admitted during a one-year period to Kaposi Mór County Hospital. The patient records were examined with special emphasis on the diagnostic value of novel methods such as D-dimer assay and chest computed tomography scanning along with the routine techniques used in the management of pulmonary embolism. **Results:** In all patients ECG, in 88% of the cases chest X-ray, in 57% blood gas analysis and in 53% D-dimer assay results were evaluated. 14.8% of the patients died during hospitalisation. The following diagnostic imaging procedures were undertaken: in 80.2 % of the cases lung scan, in 59.3 % echocardiography and in 8.7% of the cases spiral computed tomography scan were prepared. In 12.3% of all cases thrombolysis proved necessary. The results were compared with data from International Cooperative Pulmonary Embolism Registry Study, which analyses 2454 patient cases. **Conclusion:** It is foreseen that the increasing use of echocardiography, lower limb ultrasound and highly informative spiral computed tomography scanning as an additional means in pulmonary embolism diagnostics may in some cases spare the use of pulmonary scintigraphy.

Key words: pulmonary embolism, lung scan, D-dimer assay, chest spiral computed tomography

A pulmonalis embolia (PE) előfordulása Európa országaiiban 120/100 000 lakos/év (14), három hónapon belüli mortalitása 17,5% (5), de ennél maga-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Rövidítések: CT = komputertomográfia; ICOPER = International Cooperative Pulmonary Embolism Registry vizsgálat; LDH = laktáthidrogenáz; LMWH = kis molekulatömegű heparin; MI = myocardialis infarctus; PE = pulmonalis embolia; PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis vizsgálat; SK = Streptokináz; t-PA = szöveti plazminogén aktivátor

sabb halálozási arányról is beszámolnak közlemények (2). Kétségtelen, hogy a PE az egyik leggyakoribb tüdőbetegség, és sok esetben megelőzhető halálok. Diagnosztikája még ma is nehéz, esetenként intuíción alapul, és keveset tudunk a napi gyakorlatban használt vizsgálati stratégiák hatékonyságról. A közleményben PE miatt kezelt egyéves beteganyagunkat elemezzük a korszerű diagnosztikus módszerek szemponjtjából, különös tekintettel a D-dimer- és mellkasi-spirál-CT-vizsgálatra. A betegeinknél alkalmazott thrombolyticus terápia eredményeit is bemutatjuk.

Betegek és módszerek

A Kaposi Mór Megyei Kórház 131 ágyas Belgyógyászati Tömbjében 2000. szeptember 1. és 2001. augusztus 31. között összesen 4627 betegfelvétel történt 3356 beteg esetén. 81 betegnél diagnosztizáltunk heveny pulmonalis embolisatiót (átlagos életkor: 67,3 év, legfiatalabb 25, legidősebb 95 éves, 38 férfi és 43 nő). Az osztályos felvétel előtt mindössze 1 beteg részesült preventív dózisu kis molekulatömegű heparin (LMWH) kezelésben. A betegek kórelőzményi adatait és fizikális leleteit, valamint EKG-, mellkas-röntgenvizsgálatok, laktátdehidrogenáz- (LDH), D-dimer-, vérgáz-meghatározás, továbbá tüdőszcintigráfias, echokardiográfias és mellkasi spirál-CT-vizsgálatok eredményeit elemeztük. A 12 elvezetéses EKG-t a klinikai gyakorlatban szokványos módon készítettük (11). Sreeram és mtsai közleménye alapján az 1. táblázatban feltüntetett hét EKG-eltérést vettük figyelembe, melyek közül legalább három jelenléte esetén ítéltük PE-ra pozitívnak a regisztrátumot (21). Postero-anterior irányú mellkas-röntgenfelvételek készültek a betegekről. Intézetünkben LDH-meghatározás egészséges referenciatartománya: 200–450 U/l. A D-dimer-vizsgálatot ELISA-technikán alapuló kvantitatív módszerrel végeztük (Vidas DD), 500 µg/l feletti értékeket tekintettük pozitívnak. A tüdőszcintigráfias vizsgálatok perfúziós módszerrel készültek. Nagy valószínűségűnek tekintettük az eredményt PE fennállására, ha 2 vagy több nagy szegmentális (a szegment > 75%-a) perfúziós kiesés volt megfigyelhető, amely nem korrelál mellkasi röntgenelváltozással vagy 2 vagy több mérsékelt szegmentális (a szegment 25–75%-a) kiesést észleltünk röntgeneltérés nélkül 1 hozzákapcsoló nagy szegmentális elváltozással, továbbá 4 vagy több negatív röntgen melletti mérsékelt perfúziós kiesés esetén. A mellkasi spirál-CT-vizsgálatok a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Központjában történtek.

Az anamnesztikus adatokat és a mellkasi röntgenleleteket az ICOPER vizsgálat eredményeivel összehasonlítva mutatjuk be (3, 6).

Thrombolysisre keringési instabilitás jelei esetén került sor. A szöveti plazminogén aktivátor (t-PA, Alteplase) gyorsabban hat és kevesebb a vérzéses szövődemények száma, mint streptokináz (SK) használata mellett (2), azonban gazdasági okokból SK-t alkalmaztunk minden esetben. Az SK-kezelés során kezdetben 250 000 egységet adtunk 30 perc alatt, majd 100 000 egységet óránként átlagosan 66 órán át a trombinidő kontrollja mellett (legkevesebb 36, leghosszabb 72 órás kezelés).

Eredmények

A 2. táblázat első oszlopában PE esetén észlelhető leggyakoribb tünetek előfordulását mutatjuk be. 68 betegnél (83,9%) dyspnoét, 44-nél (54,3%) mellkasi szűrő fájdalmat, 32 páciensnél (39,5%) percenkénti 100-nál magasabb szívfrekvenciát, 29-nél (35,8%) köhögést figyeltünk meg, 9 beteg (11,1%) kórelőzményében szerepelt syncope és 8 betegnél (9,8%) vérköpés.

Minden betegnél történt EKG-vizsgálat. 51 betegnél (63,0%) észleltünk az 1. táblázatban feltüntetett EKG-elváltozások közül legalább három eltérést.

A 3. táblázatban akut PE esetén a mellkasi röntgenfelvételeken észlelt eltéréseket tüntetjük fel. 71

1. táblázat: EKG eltérések pulmonalis embolia esetén

Inkomplett vagy komplett jobbkamra szár-blokk
I. és aVL elvezetésben S > 1,5 mm
Átmeneti zóna V 5 elvezetéshez tolódása
III. és aVF elvezetésben Qs, de II-ben nem észlelhető
QRS tengely > 90° vagy középtengelyállás
Végtagi elvezetésekben low voltage
T-hullám-inverzio III. és aVF vagy V1–V4 elvezetésekben

páciensnél (88%) végeztünk röntgenvizsgálatot. 22 beteg (30,9%) eredménye lett negatív. Pulmonalis infiltráció 18 felvételen (25,3%) mutatkozott, 17 esetben (23,9%) magasabb rekeszállás volt látható, 16 képen (22,5%) a jobb szívfeél megnagyobbodása, 15 esetben (21,1%) mellkasi folyadékgyülem volt megfigyelhető, továbbá 5 felvételen volt (7,0%) atelectasiára utaló elváltozás.

2. táblázat: Pulmonalis embolia esetén észlelhető leggyakoribb tünetek előfordulása

Tünetek	Megyei Kórház, Kaposvár %	ICOPER vizsgálat (6) %
Dyspnoe	83,9	82
Mellkasi szűrő fájdalom	54,3	49
Tachycardia (> 100/min.)	39,5	40
Köhögés	35,8	20
Syncope	11,1	14
Vérköpés	9,8	7

3. táblázat: Mellkas-röntgenfelvételeken akut pulmonalis embolia esetén észlelt eltérések

Radiológiai eltérés	Megyei Kórház, Kaposvár %	ICOPER vizsgálat (3) %
Szívmegnagyobbodás	22,5	27
Pleurális folyadék	21,1	23
Magas rekeszállás	23,9	20
Atelectasiás csíkárnnyék	7,0	18
Pulmonalis infiltratum	25,3	17
Negatív vizsgálat	30,9	24

Tüdőemboliára utaló laboratóriumi vizsgálatok eredményei a 4. táblázatban láthatók. Az LDH-meghatározások eredményei 212–2514 U/l közöttiek voltak, az esetek számát figyelembe véve 29,9%-ban volt pozitív. A betegek közül 43-nál (53%) végeztünk D-dimer-vizsgálatot, 1 esetben volt negatív eredményű. Ezen mellkasi szűrő fájdalom miatt felvett betegnél az echokardiográfia során bal kamra diszfunkcióra utaló jelet nem találtak, de negatív mellkas-

4. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Laboratóriumi vizsgálat	Esetszám (n)	Pozitív		Negatív	
		abszolút	%-os	abszolút	%-os
Laktátdehidrogenáz	77	23	29,9	54	70,1
D-dimer-meghatározás	43	42	97,7	1	2,3

röntgenlelet mellett a szcintigráfias vizsgálat két tüdőszegmentre kiterjedő perfúziós kiesést véleményezt. 46 betegnél (57%) történt vérgáz-meghatározás. Az esetek nagyobb részében csökkentek mutatkozott az oxigénszaturáció (< 95%), de 13 betegnél (28,3%) a normális határon belülnek adódott.

A kórházi kezelés során 12 beteget (14,8%) veszítettünk el.

Tüdőszcintigráfia 65 betegnél (80,2%) történt. Az esetek mintegy harmadában (21 beteg, 32,3%) jelezte a szcintigráfia nagy valószínűséggel az embolisatiót, a további esetekben (67,7%) annak gyanújeleit lehetett megfigyelni.

Mellkasi spirál-CT-vizsgálatot 7 betegünkönél (8,7%) végeztünk. 6 esetben a centrális pulmonalis artériákban kontrasztanyag-telődési kiesés volt látható, míg 1 esetben negatívnak adódott a vizsgálat.

Echokardiográfias vizsgálatot 48 betegnél végeztünk (59,3%), jobb kamra diszfunkcióra utaló elválást 41 betegben (85,2%) észleltünk.

Thrombolysist 10 betegnél végeztünk (12,3%), melyből 9 sikeres volt, egy beteget veszítettünk el PE melletti dilatatív cardiomyopathia következtében. Egy esetben észleltünk szövődmenyként enyhe vérzést (conjunctivális bevérzés), de életet veszélyeztető haemorrhagiát nem.

Megbeszélés

A technika fejlődésével további lehetőségekkel bővült a PE diagnosztikája. A szerzők célja a hazai viszonyok között általános belgyógyászati osztályon rendelkezésre álló diagnosztikus lehetőségek alkalmazási gyakoriságának elemzése és a thrombolysis-kezelésről szerzett tapasztalatok értékelése.

A PE klinikai gyanújának felvetéséhez a kórelőzmény felvételét követően végzett fizikális vizsgálaton kívül az EKG- és mellkas-röntgenvizsgálat ajánlható (4). 2454 beteg adatait elemző ICOPER tanulmányhoz hasonlítjuk eredményeinket. A fő tünetek előfordulását hasonló arányban észleltük betegeinknél, egyedül a köhögés tekintetében kaptunk magasabb arányszámot (2. táblázat).

EKG-vizsgálat során a fentebb említett tachycardián kívül újkeletű supraventricularis arrhythmia jelentkezhet, továbbá jobb kamra terhelésre utaló jeleket figyelhetünk meg. *Sreeram és mtsai* 49 vizsgált betegnél az echokardiográfias vizsgálatok során jobb kamra diszfunkciót mutató betegek között az 1. táblázatban feltüntetett 7 EKG-jel közül az esetek 76%-ban találtak legalább három EKG-elváltozást (21), melyet a mi vizsgálatunkban nem válogatott beteganyagban 63,0%-ban észleltünk. A 41 echokardiográfiaival diagnosztizált jobb kamra diszfunkciót mutató betegünk között 30-nál (73,1%) volt véleményezhető legalább három EKG eltérés.

Az ICOPER vizsgálatban elemezték az akut PE esetén készült mellkas-röntgenfelvételek eredményeit is (3). Eredményeink alapján magasabb volt a negatív felvételek aránya, illetve a pulmonalis infil-

tráció gyakorisága, míg jobbszívfél-megnagyobbodás kissé alacsonyabb és atelectásias csikárnyék jelentősen mérsékeltebb arányban fordult elő (3. táblázat).

Vérgázvizsgálat betegeink 57%-ánál készült. Az oxigénszaturáció az esetek egy részében normális is lehet, amely vizsgálatunkban 28,3%-nak adódott.

D-dimer-vizsgálat betegeink 53%-ánál történt. A PE diagnosztikájának időnkénti nehézségei és költségessége miatt egyre nagyobb figyelem irányult az utóbbi időben a gyors és viszonylag olcsó D-dimer-meghatározásra. Ezen fibrinolitikus termék kimutatására ELISA- és latexagglutinációs technika ismert. Az előbbi ugyan költségesebb, de igen megbízható. A klinikai gyakorlat szempontjából figyelmet érdemelnek az újabban kifejlesztett ún. gyors, kvantitatív ELISA-tesztek, melyek a korábbiakkal ellentétben ügyeleti időben is alkalmazhatók, és negatív prediktív értékük megközelíti a 100%-ot (1).

A latexagglutinációs módszer szenzitivitása és negatív prediktív értéke általában nem felel meg a klinikai követelményeknek (bár ezen a területen is előrehaladás figyelhető meg) (10).

A teszt álpozitív eredményű lehet daganatos, gyulladós betegségek esetén, illetve myocardialis infarctus vagy súlyos szívelégtelenség fennállásakor. Tehát az emelkedett D-dimer szint nem bizonyítja a PE-t, de a kvantitatív ELISA vizsgálat negatív eredménye nagy valószínűséggel kizárja azt. Az általunk vizsgált 43 beteg közül egy esetben találtuk negatívnak a teszt eredményét, 97,7%-os negatív prediktív értéket kaptunk.

Több szerző a PE diagnosztikus algoritmusának centrumába helyezi a tüdőszcintigráfiát, mint alapos klinikai gyanú fennállása esetén végzendő standard vizsgálatot (4, 16, 18). Betegeink 80,2%-ánál történt tüdőszcintigráfia. Az esetek 32,3%-ában jelezte a szcintigráfia nagy valószínűséggel az embolisatiót. Irodalmi adatok szerint az izotópos vizsgálat által véleményezett nem nagy valószínűségű esetek 16–33%-ában a kontroll angiográfias vizsgálat embolisatiót igazolt, továbbá 25–30%-ban eltérő volt az egyes leletezők véleménye (19). Így – *Udvardy* munkacsoportjával egyetértésben (22) – súlyos esetekben a vénás thrombosis fizikális vagy ultrahangvizsgálattal észlelhető jelei mellett a kvantitatív D-dimer-vizsgálat (ELISA), vérgáz- és echokardiográfias vizsgálat elégségesnek tűnik a diagnózis felállításához, míg középsúlyos vagy enyhébb esetekben az ultrahang- és D-dimer-vizsgálat mellett képkalkotó eljárás választását tartjuk célszerűnek. Gyakrabban echokardiográfia, de kóros mellkas-röntgenfelvétel vagy differenciáldiagnosztikai probléma esetén mellkasi spirál mellkas-CT-vizsgálat ajánlható. Irodalmi közlés alapján is a CT-vizsgálat önmagában is megbízhatóbb, mint a tüdőszcintigráfia (12). Továbbá próbálkozások történtek MR-vizsgálat során történő pulmonalis angiogram készítésére is (7, 9).

Osztályunkon a betegek 8,7%-ánál történt mellkasi spirál-CT-vizsgálat. Multicentrikus vizsgálatok alapján a PE diagnózisához nem elsőként választandó képkalkotó vizsgálat a mellkasi spirál-CT (23), de számos előnnyel járhat alkalmazása. A vizsgálat során látható az arteria pulmonalis ágrendszerében lé-

vő véralvadék, így direkt bizonyítékot ad. Irodalmi adatok alapján a módszer igen megbízható: szenzitivitása 82–94%, míg specificitása 78–96% (12, 15, 20). Nem zárja ki teljes biztonsággal az emboliát, de direkt módon megerősíti azt.

Hátránya, hogy a szubszegmentális, ill. attól distalisabban elhelyezkedő embolusok kimutatására nem alkalmas (23), ilyen a mi negatív esetünk is. [A PIO-PED vizsgálat adatai szerint 5,6%-os a szubszegmentális embolia előfordulása (19)].

Kóros mellkas röntgenfelvétel esetén a szcintigráfias vizsgálat gyakran nem diagnosztikus, ilyenkor a CT első vizsgálat is lehet (22), továbbá fontos információkkal szolgálhat azon esetekben, amikor egyéb betekéség lehetőség is felmerül.

A költségek szempontjából sem ajánlható a CT első vizsgálatként, de amennyiben tüdőszcintigráfiát követően angiográfia szóba jön, annak költségkímélő alternatívája lehet (13).

A jobb kamra funkciójának megítélésére betegeink 59,3%-ában készült echokardiográfia. Ezen esetek 14,6%-ában nem volt észlelhető jobb kamra diszfunkció, bár közleményekben ennél magasabb arányról is beszámolnak (2). A transthoracalis echokardiográfia értékes vizsgálómódszernek tekinthető PE gyanúja esetén, sőt hasonló tüneteket okozó egyéb megbetegedéseket is bizonyíthat (MI, aorta-dissectio stb.).

Vizsgálatunkban az esetek 12,3%-ában vált szükségessé thrombolysiskezelés, amely az ICOPER vizsgálatban közölt 13,0%-os aránnyal gyakorlatilag megegyező. Minden esetben hypotóniával, perifériás keringési elégtelenséggel járó PE esetén került sor a kezelésre SK alkalmazásával. Irodalmi adatok alapján a súlyos vérzések gyakorisága 2% alatt van, bár a jelentéktelenebb vérzések gyakorisága ennél 10–20-szor gyakoribb lehet (24). A későbbiekben a hatékonyabb és kevesebb vérzéses szövődeményt okozó t-PA (Alteplase) alkalmazására törekszünk.

Rubolli és mtsai (17) közölték PE miatt kezelt 127 betegük vizsgálati eredményeit. EKG 96%-ukban, mellkas-röntgenvizsgálat 95%-ukban, vérgáz 90%-ukban, míg D-dimer meghatározás 68%-ukban készült. A korai halálozás 19,7% volt. Képzelt vizsgálatok közül a betegek 81%-ánál tüdőszcintigráfia, 49%-ánál echokardiográfia, 10%-ánál spirál-CT és 2%-ánál pulmonalis angiográfia történt.

Beteganyagunk elemzése alapján intézetünkben a diagnosztikus módszerek alkalmazása hasonló az irodalmi adatokhoz. A későbbiekben azonban az újabb lehetőségekre való tekintettel a pulmonalis szcintigráfias vizsgálatok számának csökkenése várható, és az alsó végtagi és szív ultrahangvizsgálatok gyakoribb, szükség esetén a pulmonalis angiográfia alternatíváját jelentő, nagy pontosságú mellkasi spirál CT-vizsgálat kiegészítő alkalmazásával.

IRODALOM: 1. Anderson, D. R., Wells, P. S.: D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Curr. Opin. Hematol.*, 2000, 7, 296-301. – 2. Boda, Z.: Az akut pulmonalis embolia. In *Klinikai hemostazeológia*. Szerk.: Boda, Z., Rák, K., Udvardy, M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2000, 197-207 old. – 3. Elliott, C. G., Goldhaber, S. Z., Visani, L. és mtsa: Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*, 2000, 118, 33-38. – 4. Gill, P., Nahum, A.: Improving detection of venous thromboembolism. New technology hold promise for early, precise diagnosis. *Postgrad. Med.*, 2000, 108, 24-32. – 5. Goldhaber, S. Z.: Pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339, 93-104. – 6. Goldhaber, S. Z., Visani, L., De Rosa, M.: Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999, 353, 1386-1389. – 7. Grist, T. M., Sostman, H. D., MacFall, J. R. és mtsai: Pulmonary angiography with MR imaging: preliminary clinical experience. *Radiology*, 1993, 189, 523-530. – 8. Hirsh, J., Hoak, J.: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*, 1996, 93, 2212-2245. – 9. Indik, J. H., Alpert, J. S.: Detection of pulmonary embolism by D-dimer assay, spiral computer tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2000, 42, 261-272. – 10. Janssen, M. C., Wollersheim, H., Verbruggen, B. és mtsa: Rapid D-dimer assay to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current status and new developments. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1998, 24, 393-400. – 11. Karlócai K.: Műszeres vizsgálatok. In *Klinikai Kardiológia*. Szerk.: Tomcsányi J. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1997, 40-79 old. – 12. Mayo, J. R., Remy-Jardin, M., Muller, N. L. és mtsai: Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*, 1997, 205, 447-452. – 13. Paterson, D. I., Schwartzman, K.: Strategies incorporating spiral CT for the diagnosis of pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Chest*, 2001, 119, 1791-1800. – 14. Rák K.: A vénás thromboembolia megelőzése és kezelése In *Klinikai hemostazeológia* Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2000, 164-196 old. – 15. Remy-Jardin, M., Remi, J., Deschildre, F. és mtsai: Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: Comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*, 1996, 200, 699-706. – 16. Rubolli, A., Euler, D. E.: Current perspectives the diagnosis of acute pulmonary embolism. A review of the literature and current clinical practice. *Ital. Heart J.*, 2000, 1, 585-594. – 17. Rubolli, A., Leonard, G., de Castro, U. és mtsa: Diagnostic approach to acute pulmonary embolism in a general hospital. A two-year analysis. *G. Ital. Cardiol.*, 1998, 28, 123-130. – 18. Ryu, J. H., Swensen, S. J., Olson, E. J. és mtsa: Diagnosis of pulmonary embolism with use of computed tomographic angiography. *Mayo Clin. Proc.*, 2001, 76, 59-65. – 19. *The PIOPED investigators*: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 1990, 263, 2753-2759. – 20. van Rossum, A. B., Pattynama, P. M. T., Ton, E. R. T. A. és mtsai: Pulmonary embolism: Validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology*, 1996, 201, 467-470. – 21. Sreeram, N., Cheriex, E. C., Smeets, J. L. R. M. és mtsai: Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.*, 1994, 73, 298. – 22. Szinku Zs., Süille Cs., Rumi Gy. és mtsa: Tuberculosis utánzó szubtotális tüdőembolia. *Magy. Belorv. Arch.* 2001, 54, 241-243. – 23. Tapson, V. F., Carrol, B. A., Davidson, B. L. és mtsai: The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 1043-1066. – 24. Udvardy M.: Bevezető – Gondolatok a vénás thromboembolia diagnosztikájáról és kezeléséről. *Orvostovábbképző Szemle*, 2001, 40, 21-25. – 25. Weg, J. G.: Current diagnostic techniques for pulmonary embolism. *Semin. Vasc. Surg.*, 2000, 13, 182-188.

(Szinku Zsolt dr., Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–34. 7400)

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető, s szabaddá teszi azokat, akik szeretik.”

Santayana

A pszichofarmakonválasztás jellemzői öngyilkossági kísérletekben*

Osváth Péter dr. és Fekete Sándor dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika
(igazgató: Trixler Mátyás dr.)

Bevezetés: Az öngyilkossági cselekményben alkalmazott módszerek, ill. a bevett gyógyszerek vizsgálata nagy jelentőségű, hiszen a kimenetelt döntően meghatározhatja a felhasznált eszköz veszélyessége. **Célkitűzés:** A szerzők öngyilkossági kísérletet elkövetők csoportjában vizsgálták a pszichofarmakonmérgezések megoszlását és egyes szociodemográfiai jellemzőkkel (kor, nem, ismétlődés) való kapcsolatát. **Módszer:** Elemzésüket 1997 és 2001 között a WHO/EURO multicentrikus európai kollaboratív szuicidium kutatás keretében végezték szuicid kísérletezők (n = 1158) mintájában. **Eredmények:** A kísérletekben alkalmazott módszerek között a gyógyszermérgezés volt a leggyakoribb, míg a vágás és az önakasztás lényegesen ritkábban jelent meg, az esetek 15%-ában alkoholintoxikáció is szerepelt. A gyógyszermérgezések háromnegyedében pszichofarmakon bevétele történt. Ezen belül az esetek közel kétharmadában benzodiazepint használtak, de gyakori volt a meprobamat, a karbamazepin és a hangulatjavítók alkalmazása is. Az ismételt kísérletet elkövetők nagyobb arányban használtak neuroleptikumokat, antidepresszívumokat és karbamazepint, míg a benzodiazepin- és a meprobamatmérgezés ritkább volt. **Következtetések:** A szerzők megállapítják, hogy a módszerválasztás jellegzetességei kapcsolatban állhatnak egyes szociodemográfiai változókkal (kor, nem), ill. a tett ismétlődésével. Kiemelik, hogy az öngyilkossági kísérletben felhasznált pszichofarmakonok jellegzetes megoszlása összefüggésbe hozható az egyes gyógyszerek elérhetőségével, ill. a hazai gyógyszerfelírás és fogyasztás anomáliáival is. Az ismétlők esetében észlelt eltérések a pszichiátriai ellátás hatékonyságának problémáira is utalhatnak. Ezen tényezők kiemelt figyelmet érdemelnek, hiszen így előzhető meg, hogy az alkalmazott pszichofarmakon a gyógyítás helyett az önpusztítás eszközévé váljon.

Kulcsszavak: szuicid kísérlet, multicentrikus vizsgálat, gyógyszerválasztás, prevenció

Choice of psychopharmacoins in suicide attempts Review of results of Pecs centre in WHO/EURO Multi-centre Study on Suicidal Behaviour. **Objective:** Studies concerning the choice of methods and psychotropics in the suicidal acts have a great importance because the outcome of suicides is decisively determined by the potential lethality of the method. In the sample of patients who attempted suicides, the features of overdoses have been investigated as well as their relations to the age, sex and repetition. **Method:** Within the framework of the WHO/EURO Multi-centre Study on Suicidal Behaviour data, 1158 cases with suicide attempts were collected from 1997 to 2001. **Results:** Among methods of suicide attempts the most frequents were overdoses, while cutting, and hanging were more rarely, and alcohol consumption associated with 15 % of attempts. Psychotropics were found in three-quarters of overdoses. A more detailed analysis of the methods used by suicidal patients shows that benzodiazepines represented almost two-thirds of all the drugs taken followed by meprobamat, carbamazepine and antidepressants. Repeaters used frequently antidepressants, antipsychotics, carbamazepine, while benzodiazepines and meprobamat poisoning were rather typical of first-ers group. **Conclusion:** Considerable differences in the use of psychotropics for parasuicide related to gender, age and repetition were found. The results suggest, that the features of overdoses may be in connection with the availability of drugs and the special national characteristics of drug-prescribing. The differences of repeaters may reflect the insufficiency of the mental health care system. The authors emphasize the importance of these facts among the possibilities of prevention.

Key words: suicide attempts, multicentre study, psychotropics, prevention

A szuicidológiában kiemelt jelentőségűek a módszerválasztással kapcsolatos kutatások, egyrészt az egyes országok között meglévő különbségek, más-

részt a kimenetelt befolyásoló hatásuk miatt. Az elmúlt évtizedekben számos országban tapasztalták az egyes módszerek gyakoriságának változását. Ebből a szempontból különösen az elérhetőség áll az érdeklődés középpontjában, hiszen ez jelentős faktort jelent a módszer előfordulásának. Számos vizsgálat utal arra, hogy egy módszer korlátozott hozzáférhe-

* Áttekintés a WHO/EURO Multicentrikus Európai Szuicidiumkutatás pécsi centrumának adatai alapján

tősege a szuicid ráta globális csökkenésével is járhat [pl. a háztartási gáz toxicitásának csökkentése Nagy-Britanniában (14), vagy a barbiturát elérhetőségének korlátozása Japánban (15) és Ausztráliában (19), ill. a lőfegyvertartás szabályozása az USA-ban]. Bár más adatok szerint valamely módszer elérhetőségének korlátozása egy másik előtérbe kerülését eredményezheti (18). Az elmúlt évek hazai változásai közül a magas letalitású Lidocain-, ill. a Gramoxon-mérgezők markáns csökkenése emelhető ki (2). Így a vizsgálatok nem egészen egyértelmű eredményei ellenére elmondható, hogy népegészségügyi szempontból az öngyilkosság-megelőzés egyik fontos faktorát jelenti a potenciálisan veszélyes módszerek elérhetőségének befolyásolása.

Az elmúlt években mind nagyobb érdeklődést váltott ki a pszichofarmakonok szerepének vizsgálata a gyógyszeres öngyilkosságokban. A kutatások eredményei szerint a gyógyszermérgezésekben az altatónyugtató szerek (különösen a benzodiazepinek) bevétele a leggyakoribb, míg a neuroleptikumok és az antidepresszívumok ritkábban szerepelnek, annak ellenére, hogy a szuicid populációban magas a depresszióban szenvedők aránya (10–12, 16, 18).

A szakirodalmi adatok szerint az öngyilkossági kísérletekben választott módszerek között messze leggyakoribbnak a gyógyszermérgezés tekinthető. Ezt támasztják alá a WHO/EURO Multicentrikus Szuicidumkutatás keretében végzett összehasonlító vizsgálat eredményei is (17). Összességében a gyógyszerintoxikáció fordult elő leggyakrabban, ezt követték az önsértések, ill. az alkoholmérgezés, míg az erőszakos módszerek (akasztás, leugrás) alig néhány százalékos gyakoriságot értek el. Az esetek negyedében több módszer kombinációja jelent meg. A gyógyszermérgezésben a pszichotrop szerek domináltak, ezt követték az analgetikumok, más gyógyszerek alig fordultak elő. Az egyes európai centrumok között jelentős eltéréseket mutattak ki a szuicid kísérletek módszerét illetően. Ezen különbségek hátterében a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan (6, 8) a szociokulturális tényezőknek, ill. a módszer hozzáférhetőségének szerepét feltételezik. Így pl. a Nagy-Britanniában észlelt gyakori analgetikummérgezés a paracetamol könnyű elérhetőségével függhet össze (nagy kiszerezésben sok helyen kapható), míg pl. Svájcban sokkal inkább a benzodiazepinintoxikáció dominált (a fájdalomcsillapítók csak kis mennyiségben, patikákban vásárolhatók). A kutatócsoport eredményei alapján hangsúlyozzák, hogy a módszerválasztás lokális sajátosságainak ismerete elengedhetetlen a specifikus prevenciók beavatkozások megtervezéséhez (17).

A Baranya megyei TBZ kutatás során a nemzetközi adatokhoz hasonlóan az öngyilkossági kísérletek leggyakoribb módszereként a gyógyszermérgezés jelent meg, ezt követték az önsértések, ill. egyéb mérgezések, valamint lényegesen kisebb arányban az akasztás (13). Az öngyilkosság eszközeként használt gyógyszerek előfordulását vizsgáló korábbi kutatásunk jelentős változásokra derített fényt az elmúlt időszakban, ennek alapján a magyar öngyilkossági arányszámok csökkenése párhuzamba hozható a

gyógyszeres szuicidumok csökkenésének trendjével (3, 26). Az öngyilkosság módszereinek – különös tekintettel a gyógyszerválasztásra – kutatása azért jut fontos szerephez, mert a gyógyszerfelírási szokások, ill. a farmakoterápiás szemlélet kedvező változása és a gyógyszerek elérhetőségének szabályozása kiemelt jelentőségű a prevenció szempontjából.

A fentiek alapján jelen vizsgálatunkban – a WHO/EURO multicentrikus kutatás keretében – szuicid kísérletet elkövetők csoportjában elemeztük az egyes módszerek – különös tekintettel a pszichofarmakon mérgezésekre – megoszlását és olyan szociodemográfiai jellemzőkkel való kapcsolatát, mint a kor, a nem és a tett ismétlődése.

Betegek és módszerek

A WHO/EURO multicentrikus európai kollaboratív kutatás az öngyilkosság és mentális betegségek kapcsolatát, az ismétlődést és a prognózist vizsgálja az egyes régiókban a szuicid kísérletek követhető vizsgálatán keresztül. A programban jelenleg 13 európai ország 16 kutatócentruma vesz részt (22, 24).

Pécs, mint a WHO/EURO multicentrikus szuicidológiai kutatásban jelenleg részt vevő magyar centrum ötödik éve szolgáltat adatokat az európai összehasonlító vizsgálatban. [A vizsgálat részleteit illetően korábbi közleményeinkre utalunk (4, 5)]. Az epidemiológiai vizsgálat monitoring részében négy év során (1997. július 1. – 2001. június 30. között) összesen 1158 szuicid kísérletet elkövető páciens adatait gyűjtöttük össze. Az adatok feldolgozása és statisztikai elemzése az SPSS Windows 7.5 számítógépes statisztikai program segítségével keresztábrás elemzéssel, χ^2 próba felhasználásával történt (25).

Eredmények

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az öngyilkossági kísérletek módszereként az esetek több mint kétharmadában gyógyszerintoxikáció szerepelt (nőknél jóval gyakrabban). A férfiak között gyakoribbak voltak az erőszakos módszerek (vágás, önkasztás), mint a nők között, és közel kétszeres volt a kísérlethez társuló alkoholos intoxikáció. A kísérletek egyharmadában szerepelt több módszer kombinációja. Az önmérgezésekben felhasznált gyógyszerek között közel 80%-os volt a pszichofarmakonok aránya. Az esetek közel kétharmadában benzodiazepint használtak, de gyakran szerepelt a meprobamat, karbamazepin és a hangulatjavítók is. Férfiak körében jóval gyakoribb volt a meprobamatmérgezés mint nőknél, míg ők valamivel gyakrabban használtak benzodiazepint, barbiturátot és altatókat. A kísérletben pszichofarmakont felhasználók 27%-a többféle gyógyszert szedett be.

A módszerválasztásban a 15–24 éves korosztályban volt a leggyakoribb a gyógyszermérgezés és a

1. táblázat: A vizsgálat eredményeinek összefoglalása (n = 1158) – nemi különbségek

	Nők n (%)	Férfiak n (%)
Esetszám	728 (62,9)	430 (37,1)
Korátlag (év)	37,38 (14–89 – SD:16,36)	34,67 (16–80 – SD: 13,32)
Korábbi kísérlet (1 éven belül)	380 (52,1) 181 (24,9)	229 (53,3) 111 (25,8)
A módszerválasztás különbségei (χ^2-próba)	Nők (%)	Férfiak (%)
A kísérlet módszere ($p < 0,05$)		
gyógyszermérgezés	75,8	55,8
akasztás	0,7	4,4
vágás	7,3	13,4
egyéb erőszakos módszer	1,6	1,9
vegyszermérgezés	2,9	2,2
alkoholintoxikáció megjelenése	11,7	22,3
A mérgezésben használt gyógyszerek		
pszichofarmakonok	77	77
analgetikumok	7	8
egyéb (pl. szívszerek)	16	15
A használt pszichofar- makonok ($p < 0,05$)		
benzodiazepinek	63,4	58
antidepresszívumok	12,2	11,2
antipszichotikumok	3,5	4,7
meprobamat	9,4	14,3
karbamazepin	7,2	9,5
barbiturátok	1,3	0,6
modern altatók (zopiclone, zolpidem)	3	1,7

vágás, a fiatal felnőttek és a középkorúak között az akasztás és a vegyszermérgezés is nagyobb arányban jelent meg, és sokszor társult a tetthez alkoholfogyasztás is. A 65 év felettiek között pedig kisebb arányú gyógyszermérgezés mellett az akasztás, vágás, ill. vegyszermérgezés vált gyakoribbá. (A violens módszerek különösen jellemzőek voltak az idős férfiak kísérletére). A gyógyszeres öngyilkossági kísérletben felhasznált pszichofarmakonok közül fiatal korban a kis potenciálú benzodiazepin okozta mérgezés volt kifejezett, a középkorúak között gyakrabban szerepeltek a nagy potenciálú benzodiazepinek és az antidepresszívumok, ill. a meprobamat, valamint a karbamazepin bevétele is. A 65 év felettiek kísérleteiben pedig a benzodiazepinek mellett nagyobb arányban voltak jelen a barbiturátok és a nem benzodiazepin altatók (zopiclone, zolpidem) is.

Az ismételt kísérletet elkövető férfiaknál a pszichofarmakonok okozta mérgezés (46 vs. 40%) és a vágás is némileg nagyobb arányban szerepelt (15 vs. 11%), míg az első kísérletet elkövetők között gyakoribb volt az önakasztás (6 vs. 3%) és a pszichiátriai szerek kivül nagyobb arányban használtak más gyógyszereket (különösen fájdalomcsillapítókat) is (16 vs. 10%) ($p < 0,01$). A nőknél ez másképpen jelent meg, náluk az első kísérletet elkövetők között volt gyakoribb a gyógyszerintoxikáció (80 vs. 73%) (különösen a pszichofarmakon bevétele), míg az is-

métlők gyakrabban választottak erőszakos módszereket (akasztás, vágás – 11 vs. 7%) és nagyobb arányban társult a kísérlethez alkoholfogyasztás is (14 vs. 9%) ($p < 0,01$). Az első kísérletet elkövetőknel a pszichofarmakon intoxikáción belül nagyobb arányú volt a benzodiazepinek (70 vs. 55%) és a meprobamat (13 vs. 9%) (nőknél a barbiturát is) bevétele, míg az ismétlők közül többen szedtek be neuroleptikumokat (5 vs. 2%), antidepresszívumokat (15 vs. 8%) és karbamazepint (12 vs. 3%) ($p < 0,001$).

Megbeszélés

Az öngyilkossági kísérletet elkövetők módszerválasztásában – hasonlóan az idézett szakirodalmi adatokhoz – egyértelműen a „soft” módszerek – különösen a gyógyszermérgezés – szerepeltek leggyakrabban. A felhasznált gyógyszerek között pszichofarmakonok bevétele fordult elő legtöbbször, ezen belül pedig a benzodiazepinek, a meprobamat, az antidepresszívumok [leggyakrabban a szelektív szerotonin visszavetelt gátló (SSRI) szerek] és a karbamazepin.

Míg a nőket a gyógyszermérgezés magasabb aránya jellemezte, addig a férfiaknál gyakrabban szerepelt erőszakos módszer és társuló alkoholintoxikáció is. A beszédett pszichofarmakonok vonatkozásában férfiaknál jelentősen gyakoribb volt a meprobamat használata, míg a nőknél a benzodiazepinek, a barbiturátok, a modern altatók fordultak elő nagyobb arányban. A gyógyszerválasztásban meglepőnek tűnik a pszichiátriai gyakorlatból ma már egyre inkább kiszoruló meprobamat magas arányban való jelenléte. Ez egyrészt azzal a sajnálatos jelenséggel függhet össze, hogy – a benzodiazepinekhez hasonlóan – a háziorvosi gyakorlatban még mindig igen elterjedt általános nyugtatóként. A férfiaknál észlelt kiemelkedő gyakoriság pedig az alkoholfüggőség nagyobb mértékű előfordulásával lehet kapcsolatban (a háziorvosi gyakorlatban alkoholfüggőség, ill. megvonási tünetek gyanújának felmerülése esetén gyakran írják fel a pácienseknek).

A módszerválasztás és a kísérlet ismétlődésének összefüggése érdekes különbséget mutatott: a férfi ismétlőknel a gyógyszerintoxikáció volt gyakoribb, míg nőknél az ismétlők populációját jellemezte erőszakos módszerek és a társuló alkoholintoxikáció nagyobb aránya. Ennek alapján mintánkban első sorban a nőkre volt jellemző, hogy az ismételt öngyilkossági kísérletben mind inkább a súlyosabb módszerek kerültek előtérbe (13).

A felhasznált pszichofarmakonokon belül az ismétlőket az antidepresszívumok, a karbamazepin és a neuroleptikumok használatának nagyobb aránya jellemezte, szemben az első kísérletet elkövetőkkel, ahol a benzodiazepinek és a meprobamat (nőknél a barbiturát is) gyakrabban fordultak elő. Az ismétlők gyógyszerválasztása háttérben egyrészt a pszichiátriai diagnózisok gyakoribb megjelenése állhat, másrészt ez arra is utalhat, hogy ezen populáció jelentős arányban áll kapcsolatban a pszichiátriai ellátó rend-

szerekkel. (A ismétlők által nagyobb arányban használt gyógyszerek rendelkezésére pszichiátriai szaképesítéshez kötött, míg az első alkalommal öngyilkosságot elkövetők módszerválasztásában megjelenő szereknél ez nem áll fenn – vagyis háziorvosi gyakorlatban is felírhatóak). Ez az eredményünk a pszichiátriai ellátás hatékonyságának problémáira utalhat, hiszen sok esetben az alkalmazott pszichofarmakon a gyógyítás helyett az önpusztítás eszkövé vált.

A módszerválasztás tekintetében vizsgálatunk eredményei jelentős egyezést mutattak a szakirodalmi adatokkal. Az intoxikációkon belül a szedatohipnotikumok magas arányát hazai (7) és külföldi vizsgálatok (6) is igazolták. De olyan különbségekre is fény derült, melyek az önmérgezésben felhasznált gyógyszer elérhetőségének szerepére hívják fel a figyelmet. Vagyis míg pl. Angliában a kísérletezők (különösen az első kísérletet elkövetők és a fiatalabbak) a recept nélkül és széles körben kapható gyógyszereket (elsősorban a paracetamolt) választották inkább (8), addig a pécsi mintában a szedatohipnotikumokat preferálták, feltételezhetően ezek könnyebb hozzáférhetősége miatt. Mivel ezen szerek receptkötelesek, így adataink a hazai gyógyszerfelírás és -fogyasztás anomáliáira hívhatják fel a figyelmet. Ez pedig az átgondoltabb gyógyszerrendelés jelentőségére világíthat rá, mely az idősek esetében különösen fontosnak tűnik (1, 21).

Összefoglalva eredményeinket megállapítható, hogy a módszerválasztás jellegzetességei kapcsolatban állhatnak egyes szociodemográfiai változókkal (kor, nem), ill. a tett ismétlődésével. A nemzetközi adatokkal való összehasonlítás alapján pedig olyan jellegzetességekre derült fény, melyek egyértelműen az egyes gyógyszerek elérhetőségével, ill. a gyógyszerrendelés és -fogyasztás anomáliáival hozhatók kapcsolatba.

Így az öndestruktív viselkedés prevenciójában – a kedvező külföldi tapasztalatok nyomán [utalunk a paracetamol hozzáférés korlátozásának hatását vizsgáló brit kutatásokra (9)] – nagy jelentőségű lehet az egyes gyógyszerek elérhetőségének befolyásolása. Ebben a hazai gyógyszerrendelési szokások megváltoztatása, ill. a ma már korszerűtlennek tekinthető gyógyszerek (pl. meprobamat, barbiturátok) kereskedelmi forgalomból való kivonása mellett a mentális zavarok (különösen a hangulatzavarok és az alkoholfüggőség) pontosabb felismerése (23) és adekvát kezelése játszhatja a főszerepet. Mivel az öngyilkosságot megkísérlők a tett előtt gyakran keresik fel orvosukat (20), kiemelt jelentőségűnek tekinthető a háziorvosok modern szuicidológiai szemléletű továbbképzése is.

Hangsúlyozzuk, hogy a szuicidiumot megkísérlők kezelésében az adekvát farmakoterápia mellett a pszichoterápiás segítségnyújtás is elengedhetetlen, hiszen csak a komplex bio-pszicho-szociális szemlélet alkalmazása nyújt lehetőséget pácienseink életminőségének helyreállítására és a későbbi öndestruktív viselkedés megelőzésére.

IRODALOM: 1. Carlsten, A., Waern, M., Allebeck, P.: Suicides by drug poisoning among the elderly in Sweden 1969-1996. Soc. Psych. Psychiatr. Epidemiol., 1999, 34, 609-614. – 2. Fekete S., Kócán Gy., Osváth K.: Az utánzás szerepe az öngyilkos magatartásban. Orv. Hetil., 1992, 133, 25-29. – 3. Fekete S., Jegesy A., Angyal M. és mtsai: A gyógyszerválasztás és letalitás összefüggései és a prevenció lehetőségei gyógyszeres befejezett és megkísérelt szuicidumok 10 éves anyagában. Neuropsychopharmacol. Hung., 2000, 2, 70-77. – 4. Fekete S., Osváth P., Ábrahám I.: Ismétlődés és prediktív tényezők a szuicid viselkedésben a WHO/EURO Multicentrikus Európai Szuicidológiai Kutatás pécsi centrumának 2 éves anyagában. Psychiat. Hung., 2000, 15, 566-574. – 5. Fekete S., Osváth P.: A szuicid kísérletek diagnosztikus és prevenciósi háttere – áttekintés a WHO/EURO Multicentrikus Európai Szuicidumkutató pécsi centrumának 2 éves adatai alapján. Orv. Hetil., 2000, 141, 2427-2431. – 6. Grootenhuys, M., Hawton, K., van Rooijen, L., és mtsai: Attempted suicide in Oxford and Utrecht. Br. J. Psychiatry., 1994, 163, 73-78. – 7. Gubacs L.: Öngyilkossági kísérletek Bács-Kiskun megyében (1984-1996). Végeken, 1998, 9, 10-18. – 8. Hawton, K., Fagg, J.: Trends in deliberate self-poisoning and self injury in Oxford, 1976-90. BMJ, 1992, 304, 1409-1411. – 9. Hawton, K., Townsend, E., Deeks, J., és mtsai: Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. BMJ, 2001, 322, 1-7. – 10. Isacson, G., Holmgren, P., Druid, H., és mtsai: The utilization of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. Acta Psychiatr. Scand., 1997, 96, 94-100. – 11. Isacson, G., Holmgren, P., Druid, H. és mtsai: Psychotropics and suicide prevention. Implications from toxicological screening of 5281 suicides in Sweden 1992-1994. B. J. Psychiatry, 1999, 174, 259-265. – 12. Kelleher, M. J., Daly, M., Kelleher, M. J. A.: The influence of antidepressants in overdose on the increased suicide rate in Ireland between 1971 and 1998. Br J Psychiatry, 1992, 161, 625-628. – 13. Kócán Gy., Osváth K., Jegesy A.: Öngyilkossági események epidemiológiája és az ellátási gyakorlat Baranyában, 1984-88. Társadalmi Beilleszkedési zavarok, Bulletin, XX. A társadalmi beilleszkedési zavarainak kutatása Programtanácsa, Bp., 1991, 1-70. old. – 14. Kreitman, N.: The coal gas story: United Kingdom suicide rates 1960-71. Br J Prev Soc Med, 1976, 30:86-93. – 15. Lester, D., Kazuhiko, A.: The effect of controls on sedatives and hypnotics on their use for suicide. Clin Toxicol, 1989, 27, 299-303. – 16. Marzuk, P. M., Tardiff, K., Leo, A. C. és mtsai: Use of prescription psychotropic drugs among suicide victims in New York City. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 1520-1522. – 17. Michel, K., Ballinari, P., Bille-Brahe, U. és mtsai: Methods used for parasuicide: results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. Soc Psych Psychiatr Epidemiol, 2000, 35, 156-163. – 18. Ohberg, A., Lönnquist, J., Sarna, S. és mtsai: Trends and availability of suicide methods in Finland: proposals for restrictive measures. B. J. Psychiatry., 1995, 166, 35-43. – 19. Oliver, R. G., Hetzel, B. S.: Rise and fall of suicide rates in Australia: reaction to sedative availability. Med. J. Aust., 1972, 2, 919-923. – 20. Osváth P., Fekete S., Ábrahám I. és mtsai: Az egészségügyi ellátással való kapcsolat az öngyilkossági kísérlet megelőzően. Áttekintés a WHO/EURO Multicentrikus Európai Szuicidum Kutató pécsi centrumának adatai alapján. Psychiat. Hung., 2001, 16, 279-289. – 21. Osváth P., Fekete S.: Időskor és öngyilkosság. Áttekintés a WHO/EURO Multicentrikus Európai Szuicidum Kutató pécsi centrumának adatai alapján. Orv. Hetil., 2001, 142, 1161-1164. – 22. Platt, S., Bille-Brahe, U., Kerkhof, A. és mtsai: Parasuicide in Europe: the WHO/EURO multicentre study on parasuicide I. Introduction and preliminary analysis for 1989. Acta Psych. Scand., 1992, 85, 97-104. – 23. Rutz, W., Rihmer, Z.: A Gotland-vizsgálatok tanulságai. Eredmények, hiányosságok és tennivalók. Psychiat. Hung., 1997, 12, 35-43. – 24. Schmidtke, A., Bille-Brahe, U., De Leo, D. és mtsai: Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. Acta Psych. Scand., 1996, 93, 327-338. – 25. SPSS Base System User's Guide, SPSS Inc., 1990, USA. – 26. Zonda T.: A magyarországi öngyilkossági ráták csökkenése mögött feltételezhető okok vázlatos elemzése. Szenvedélybetegségek, 2001, 9, 26-30.

(Osváth Péter dr., Pécs, Rét u. 2. 7623)

Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon

Fehérvári Imre dr.¹, Nemes Balázs dr.¹, Kóbori László dr.¹, Fazakas János dr.¹ és Mátyus János dr.²

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest (megbízott igazgató: Alföldy Ferenc dr.)¹

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz.Belgyógyászati Klinika (igazgató: Kakuk György dr.)²

A szerzők 47 éves beteg kórtörténetét ismertetik, akinél hepatitis C-vírus-fertőzés talaján kialakult májcirrhosis és illetve membranoproliferatív glomerulopathia következtében kialakult végstádiumú veseelégtelenség miatt kombinált máj- és veseátültetést végeztek. Az eset kapcsán ismertetik a kombinált máj- és veseátültetés indikációit, technikai kivitelezésének alapvonalait. Betegük a műtét után 1,5 évvel aktív munkát végző egészséges ember, rehabilitációja teljes.

Kulcsszavak: szervátültetés, májtranszplantáció, vesetranszplantáció, immunszuppresszió

Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary. The authors report a case of 47 years patient, who underwent successful combined liver-kidney transplantation. The primary cause of cirrhosis was HCV infection combined with membranoproliferative glomerulonephritis, which resulted end stage kidney and liver disease. One and half year after operation the patient has full rehabilitation. By the case report the authors overview the indications and techniques of combined kidney-liver transplantation.

Key-words: organ transplantation, liver transplantation, kidney transplantation, immunosuppression

A szervátültetés mára már általánosan elfogadottá vált bizonyos, nem daganatos, végstádiumú betegségek és egyes anyagcsere-betegségek gyógyításában. Ennek különleges formája a kombinált szervátültetés, melynek célja, hogy az alapbetegség előrehaladása folytán több szervet érintő, visszafordíthatatlan károsodásokat transzplantációval gyógyítsuk. Indokolt több szerv transzplantációja akkor, ha egy szerv átültetése után nem várható a már kialakult károsodások javulása a többi szervrendszerben, sőt betegségük önmagában is képtessé teszi a transzplantáció kimenetelét.

A máj és vese együttes érintettsége a klinikai gyakorlatban egyáltalán nem ritka. A májtranszplantációs várólistán lévő betegeknek ismételt kérdésként merül fel, hogy vajon milyen javulás érhető el pusztán a máj átültetésével, várható-e az alapbetegség miatt károsodott vesefunkció érdemi javulása.

Rövidítések: TIPS = transjugularis porto-szisztémás shunt; CVVH = folyamatos veno-venosus hemofiltráció; PCKD = polycisztás vesebetegség; PCLD = polycisztás májbetegség; CLKT = kombinált máj- és vesetranszplantáció; LTx = májátültetés; KTx = veseátültetés; HRS = hepatorenalis szindróma; MPGN = membranoproliferatív glomerulonephritis

Különösen kielezi a kérdést, ha az immunszuppresszív calcineurin antagonisták vesekárosító hatására gondolunk. A válasz nyilván a végstádiumú máj- és vesebetegség kiváltó okában rejlik. Feltétlenül indokolt a kombinált szervátültetés a hyperoxaluria I. típusában, és a májelégtelenséghez vezető polycisztás májbetegségben. Gyakrabban találkozunk azonban a krónikus hepatitis C- és időnként B-infekcióhoz társuló glomerulopathiákkal, ahol rendkívül megfontolt, multidiszciplináris konzíliumokat követően adható csak válasz. Nemzetközi gyakorlat alapján a májtranszplantációra váró betegek 2–3%-ánál indokolt kombinált szervátültetés végzése.

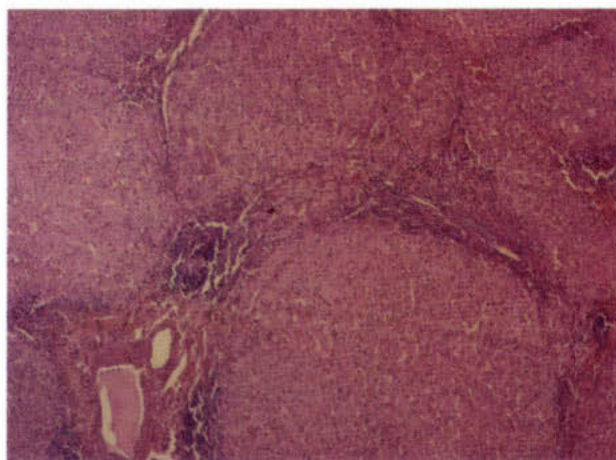
A hazai májtranszplantációs program 1995-ben indult. Az azóta eltelt időben végzett transzplantációk száma alapján szinte törvényszerű volt, hogy magunk is szembe kerüljünk a problémával. A sors különös fordulata, hogy ismertetésre kerülő betegünk egyszer már szerepelt az Orvosi Hetilap hasábjain 1996-ban (15): az első interferonnal kezelt hepatitis C-vírus-fertőzéssel társult cryoglobulinaemiás membranoproliferatív glomerulonephritisben szenvedő beteg. Az idő úgy hozta, hogy most ismét első lett: az első sikeres kombinált máj- és veseátültetésben részesült beteg Magyarországon.

Esetismertetés

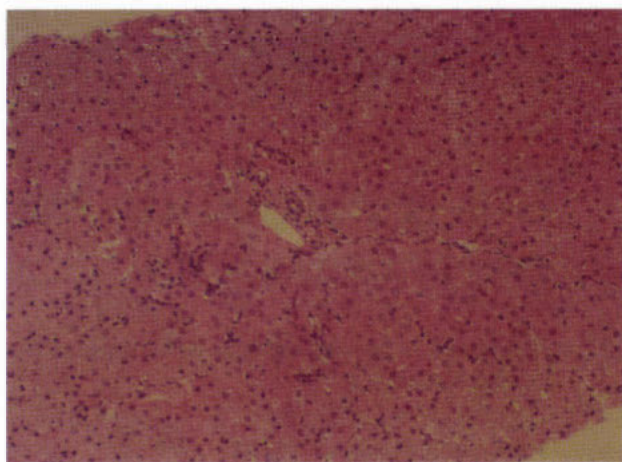
A 47 éves férfi beteg anamnézisében 1993-ban nephroszis miatt cyclophosphamiddal történő kezelés, majd 1994-ben biopsziával igazolt membranoproliferatív glomerulopathia szerepel. Icterus és emelkedett transzaminázértékek miatt végzett vizsgálatok során előbb szerológiai, majd PCR-vizsgálattal hepatitis C-vírus pozitivitás igazolódott. 1994-ben 15 hónapig, majd 1996-ban 10 hónapig kapott interferon- α 2b kezelést (3×3 millió E/ hét, illetve 3×5 – $2,5$ millió E/hét) monoterápiaként. A kialakult membranoproliferatív nephropathia miatt veseműködése beszűkült, predialízis állapotába került.

Klinikánkon a belgyógyászati kezelés lehetőségeinek kimerülését követően, kombinált máj- és vesetranszplantáció elbírálása céljából jelentkezett 1999 októberében. Tekintettel a szövettanilag igazolt primer vesebetegsége, a kivizsgálás kezdetén mért 38 ml/perc endogén kreatinin clearance és a vascularisan, parenchymásan dekompenzált májműködésre a kombinált szervátültetést indokoltan tartottuk. Transzplantációt megelőző vizsgálatát a DE-OEC I. sz. Belgyógyászati Klinikájával közösen végeztük. A protokoll szerinti vizsgálatok során Child B-stádiumú májcirrhosis igazolódott, ren arcuatus, III–IV. fokú nyelőcső-visszeresség és a máj anatómiai variációs (V. típusú) artériás vérellátása. A portalis hypertensio csökkentése céljából, tekintettel a kifejezett nyelőcső-visszeresre, Debrecenben TIPS beültetése történt, jó effektussal. A portocavalis shunt beültetése után 5 alkalommal történt kórházi felvétele encephalopathia miatt. Tekintettel progresszív végstádiumú májbetegsége, valamint a predialízis állapotához vezető krónikus vesebetegsége, 2000 júniusában kombinált szervátültetési tervvel várólistára helyeztük. 2000. október 18-án többszörös szervdonáció recipiensként behívtuk, és aktuálisan műtétre alkalmasnak találtuk. A donor és recipiens savója közötti negatív keresztpróba után kombinált szervátültetés mellett döntöttünk.

Az átültetést (dr. Fehérvári, dr. Kóbori; aneszteziológus: dr. Fazakas) ABO-kompatibilis és méretben identikus donorból végeztük, a máj esetében piggy back technikát alkalmaztunk (1. ábra). A májátültetést követően a műtétet a vesetranszplantációjával folytattuk tovább. A beteg a műtét alatt CVVH-kezelést kapott, ezért a májátültetés befejezése után nem volt szükség vesepótló kezelés céljából a műtét megszakitására. A veseátültetést standard techni-



1. ábra: Az explantált máj szövettani képe. H-E festés, 100 \times



2. ábra: Májbiopszia 18 hónappal az átültetés után. H-E festés, 100 \times

ka szerint végeztük a jobb fossa iliacába, oldallagos éranasztomosisokkal és Leadbetter-Politano szerint végzett neocystostomiával. A teljes (máj + vese) hideg ischaemiás idő 612 perc, a műtét ideje 10 óra 15 perc volt, az intraoperatív transzfúziós igény 16 E választott vér és 1376 ml Cell-Saver által visszaadott saját vér volt. A máj és veseműködés a posztoperatív időszakban azonnal indult. Ciclosporin, mycophenolat-mophetil és szteroid alapú immun-suppresszió mellett panaszmentesen bocsátottuk el a 25. posztoperatív napon. Az ambuláns kontrollok során de novo inzulindependens diabetes mellitus kialakulását észleltük, illetve egy alkalommal orrmelléküreg-gyulladás miatt antibiotikus és lokális fül-orr-gégészeti kezelésben részesült. Hypertoniája gyógyszeres kezelés mellett egyensúlyban volt. A rendszeres osteodensitometriai kontrollok során osteoporosis kialakulását nem észleltük. Hathónapos rutin ellenőrző vizsgálatok során UH-Doppler-ultrahang, CT-vizsgálatot és májbiopsziát végeztünk. Ennek során mind a beültetett máj, mind a vese jó keringést mutatott, vese- és májfunkciós paraméterei a normális értékeken belül voltak. A májbiopszia szövettani lelete kilökődésre, hepatitis C-vírus reaktivációra utaló jelet és fibrosist sem igazolt (Knodell-score 0/18, fibrosisindex 0/6), a májstruktúra megőrzött volt. A szteroidkezelést az általunk alkalmazott immun-suppresszív protokoll szerint leépítettük az első év végére. Az egyéves kontrollvizsgálatok kórosat nem igazoltak, a máj szövettani vizsgálata hepatitis mérsékelt reaktivációját mutatta (Knodell 2/18), fibrosist nem igazolódott (2. ábra). A beteg 18 hónappal a kombinált máj- és veseátültetés után panaszmentes, rehabilitációja teljes, fizikai aktivitása jó, teljes munkaidőben dolgozik.

Megbeszélés

Kombinált máj és veseátültetést Margreiter és munkatársai publikáltak először 1984-ben (16). Ennek a rendkívül nagy, mind a sebész, mind az aneszteziológus szempontjából jelentős kihívást jelentő műtétnek az indikációja a máj és a vese végstádiumú megbetegedése, ha a máj transzplantációjától a vese működésének érdemi javulása nem várható. A végstá-

diumú májbetegség mellett kialakult krónikus vesebetegség (pl. membranoproliferatív glomerulopathia, diabetes talaján kialakult nephropathia), vagy mindkét szervet érintő enzimatis megbetegedések (primer hyperoxaluria I. típusa, cystinuria) és a polycystás vesebetegség (PCKD) mellett kialakult polycystás májbetegség (PCLD) egyaránt indikáció (5, 10, 13, 14, 18). Gyermekknél a fentiekén kívül a congenitalis májfibrosis mellett észlelt veseelégtelenség a fő indikáció (9). Vita tárgya az indikáció tekintetében a vesének a májbetegség következtében kialakult olyan mértékű károsodása (hepatorenalis szindróma, HRS), amikor a májátültetés perioperatív időszakában a károsodott vesét érő terhelés miatt irreverzibilis vesekárosodás várható (7, 8, 10). A nemzetközi irodalmi hivatkozások alapján HRS-ben csak akkor mérlegelik a kombinált máj- és veseátültetést (CLKT), ha a szérumkreatinin szintje magasabb, mint 180 $\mu\text{mol/l}$. A legnagyobb anyagot (29 CLKT) és a nemzetközi irodalmat is összegző *Jeyarajah és mtsai* azonban még ekkor is úgy találták, hogy a két és ötéves beteg túlélés nem különbözött szignifikánsan összehasonlítva azokat a HRS betegeket akik csak májat kaptak (73,8% és 76,2%) a kombinált átültetésben részesültekkel (78,6% és 48,2%) (10). Ennek alapján HRS-ben első közelítésben csak a májátültetés ajánlott.

Primer hyperoxaluria I. típusa esetén a májsejt peroxisomális glikolát-aminotransferáz hibája vagy hiánya következtében a felszaporodó, és a vesén át ürülő metabolit lerakódva károsítja a vesét és más parenchymás szerveket. Az izolált veseátültetés eredményei szegényesek (egy és hároméves vese allograft túlélés 40 illetve 10%), míg CLKT esetén az egy és hároméves beteg túlélés 88 illetve 82%. Gyermekknél az I. típusú primer hyperoxaluria és a congenitalis májfibrosis mellett észlelt veseelégtelenség az irodalom szerint egyértelmű indikációja a kombinált máj- és vesetranszplantációnak (9).

A PCKD betegek 45%-ában polycystás máj is kialakul. Irodalmi ajánlás szerint a CLKT azoknál választandó eljárás akiknél, a PCLD a fennálló veseelégtelenség mellett tünetek okoz.

A májcirrhosis mellett, azzal együtt előforduló glomerularis vesebetegségeket 40 éve ismerik. Ezek mintegy 4%-a membranoproliferatív glomerulopathia (MPGN) (1). A primer vesebetegségek közül kazuisztikánk miatt kiemelendő az MPGN, amely gyakran fordul elő HCV-fertőzés talaján kialakult májcirrhosis mellett. Spanyol összefoglalóban 59 HCV-fertőzés miatt végzett transzplantáció során 6 betegnél igazoltak MPGN-t. E betegek közül 4 esetben csak LTx, 2 esetben CLKT történt (4). Az indikációt CLKT-re az jelentette, ha a betegnél az endogén kreatininclearance 40 ml/min alatt volt, illetve a vesebiopsziás anyagban a glomerulosclerosis meghaladta a 20%-ot. A HCV-fertőzés önmagában összefüggésbe hozható MPGN kialakulásával (18, 19). A HCV-sal asszociált MPGN-ben a glomerularis elváltozások immunkomplex eredetűnek tekinthetők, ahol IgM, IgG és complement³ rakódik le a kapillárisok falában, ami mesangialis depositként látható. Az infektált betegben nem vagy csak részben eliminálódnak

az immunkomplexek, és így a HCV-infekció és az azt követő immunválasz tehető felelőssé a vesében észlelt elváltozásokért. Ezt támaszthatja alá az a jelenség is, hogy az ilyen betegeknel a HCV-fertőzés – egyébként csaknem obligát – kiújulása és a jelentős antitest kiáramlást is produkáló viraemia után a proteinuria újra megjelenik, különösen azoknál, akik csak májátültetésben részesültek. Ez a vesebetegség kezdődő kiújulására vagy fellángolására utalhat.

A májtranszplantációra váró betegek preoperatív kivizsgálásnál rögzíteni kellett egy olyan mérhető paramétert, amely egy esetleges kombinált szervátültetés indikációjának felállításánál segít. Klinikánkon, a nemzetközi gyakorlatnak (3, 10) megfelelően a vese dinamikus izotópvizsgálata mellett az endogén kreatinin clearencet tekintjük mérvadónak: 35 ml/perc érték alatt az együttes szervátültetés indokoltan tűnik, eltekintve a HRS eseteitől, ahol a kombinált máj és veseátültetés alapos megfontolást igényel. Amennyiben a veseműködés beszűkült, de CLKT nem jön szóba (kreatininclearance > 35 ml/perc), a májátültetés során csökkenteni kell a vesét érő megterhelést és ezzel a károsodás lehetőségét. A májátültetés klasszikus technikája során a cirrhoticus májat vena cava szegmenttel együtt távolítjuk el. A vese vénás pangásának elkerülése céljából ilyenkor a vena renalisok kiáramlása az inferior cavába vezetett cavalis, a portarendszeré pedig egy portalis kanülön át, extracorporalis shuntön keresztül biztosított az axillaris vénán keresztül a felső cava rendszerbe. Károsodott veseműködés esetén a shunt nélkül végzett ún. crossclamp technika (amikor a májat vénaszegmenttel együtt távolítják el, de az említett bypass használata nélkül) irreverzibilis károsodást okozhat a veseműködésben. Az esetünkben is alkalmazott „piggy back” technika során (2, 10) a vv. hepaticae izoláltan, a beömlés magasságában kerülnek kirekesztésre, és a műtét egésze során az inferior cava keringése intakt marad, így a vesék felől a vénás visszaáramlás megtartott. További lehetőség a beteg immunuszpressziójában a vesetoxikus gyógyszerek (ciclosporin, tacrolimus) megfontolt adása, esetleg helyettük poli-, vagy monoklonalis antitest alkalmazása az első 7–10 napban (7, 8, 10, 13, 14).

A két szerv transzplantációja elvégezhető együlésben (mint esetünkben), vagy a májátültetés után közbeiktatott hagyományos hemodialízis után folytatott veseátültetéssel. Amennyiben intraoperatív CVVH elérhető és effektív, és a beteg az anhepaticus fázis alatt nincs kitéve excesszív folyadékterületésnek, valamint a műtéti technika nem viseli meg a keringést („piggy back”), a műtét folytatható. Amennyiben a fentiek nem teljesülnek, illetve más szempont miatt (narkózis alatt észlelt szövődmény, véralvadási paraméterek rendezése) a műtét nem folytatható, hemodialízis történik, majd hagyományos veseátültetés.

A kombinált szervátültetésnél felvetődik a kérdés, hogy az egyszerű veseátültetésnél alapvető kiválasztási szempontnak tartott HLA-egyezés vizsgálata mellőzhető-e? A májátültetés dinamikájából és a korlátozott hideg ischaemiás időből adódóan a szimultán végzett műtétknél nincs idő HLA-tipizálás-

ra. Ilyenkor a donor és a recipiens savójának direkt keresztpróbáját végzik, és amennyiben ez negatív, akkor történik meg a kettős műtét. Ennek hátránya, hogy a vese ismeretlen immunogenezés mellett kerül beültetésre, de a két szerv azonos donorból származik. Klinikánkon ezt a gyakorlatot követjük. A nemzetközi irodalom szerint az alacsony immunogenitású máj protektív hatással van a magas immunogenitású vesére. Ennek magyarázatára a nemzetközi irodalomban több elképzelés is létezik: a kivett májban levő nagy mennyiségű Kupffer-sejt hatalmas immunológiai mennyiségű antitest vesztését is jelent, ami önmagában immunszupprimál, illetve a beültetéskor a donor májból szolúbilis HLA I. típusú antigének szabadulnak fel, amelyek a perifériás kerin-gésbe jutva neutralizálják az anti-HLA antitesteket, továbbá kötődve a citotoxikus sejteken levő CD8-receptorokhoz, részben inaktíválják ezeket (4, 6, 12, 20). Hamar microchimerismus alakul ki olyan módon, hogy a beültetett máj nagy mennyiségben tartalmaz donor eredetű haemopoieticus őssejtet, amelyek populációi a donor antigén tekintetében a recipiens immunsejteket kondicionálják a sajátként felismerésre, és az immunválaszt így csökkentik. (22,28) Betegünknel mi is tapasztaltuk azt a irodalomból ismert jelenséget, hogy a vese kilökődése még a szteroid immunszuppresszió csökkentése és elhagyása mellett sem volt észlelhető.

A kombinált máj- és veseátültetés jól körülírt indikációs körben alkalmazva ma már elérhető, sikerrel alkalmazható ellátása betegeinknek. Nem extrém, hanem a hazai betegellátás része, és egyúttal a sok nehézséggel küszködő egészségügy szakmai képességének fokmérője. Betegünk életminőségének javulása a munkavégzésre képes teljes rehabilitációig, a súlyos betegségek multidiszciplináris kezelésének olyan példája mely, melyre a siker tükrében azt gondoljuk, méltán lehetünk büszkéek.

IRODALOM: 1. Axelsen, R., Crawford, D., Endre, Z. és mtsai: Renal glomerular lesions in unselected patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *Pathology*, 1995, 27, 237-246. – 2. Busque, S., Esquivel, C. O., Conception, W. és mtsai: Expe-

ence with the piggyback technique without caval occlusion in adutt orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1998, 65, 77-82. – 3. Cantarello, M. C., Charco, R., Capdevilla, L. és mtsai: Outcome of hepatitis C vírus associated membranoproliferative glomerulonephritis after liver transplantation. *Transplantation*, 1999, 68, 1131-1134. – 4. Davies, H. S., Kamada, N., Roser, B. J.: Clonal deletion of alloreactive cells: mechanisms of donor-specific unresponsiveness induced by liver grafting. *Transplant. Proc.*, 1983, 15, 831. – 5. Davis, C. L., Gonwa, T. A., Wilkinson, A. H. és mtsai: Indentificaton of patients best suited for combined liver-kidney transplantation. *Liver. Transpl.*, 2002, 193-211. – 6. Fung, J., Makowa, L., Tzakis, A. és mtsai: Combined liver-kidney transplantation: analysis of patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Transplant Proc.*, 1988, 20 (suppl 1), 88. – 7. Gonwa, T. A., Morris, C. A., Goldstein, R. M. és mtsai: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome: experiences in 300 patients. *Transplantation*, 1991, 51, 428-430. – 8. Gonwa, T. A., Goran, B., Klintmalin, G. B. és mtsai: Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 361-365. – 9. Grewal, H. P., Brady, L., Cronin, D. C. és mtsai: Combined liver and kidney transplantation in children. *Transplantation*, 2000, 70, 100-105. – 10. Jeyarajah, E. D., McBride, M., Klintmalm, G. B. és mtsai: Combined liver-kidney transplantation: what are the indications? *Transplantation*, 1997, 64, 1091-1116. – 11. Jovine, E., Mazziotti, A., Grazi, G. L. és mtsai: Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transplant Int.*, 1997, 10, 109-112. – 12. Kliem, V., Ringe, B., Frei, U. és mtsai: Single-center experience of combined liver and kidney transplantation. *Clin. Transplant.*, 1995, 9, 39-44. – 13. Lang, M., Kahl, A., Bechstein, W. és mtsai: Combined liver-kidney transplantation a long term follow up in 18 patients. *Transpl. Int.*, 1998, 11 (suppl 1), S 155-159. – 14. Lang, M., Neuman, U., Kahl, A., Steinmüller, T. és mtsai: Long term outcome of 27 patients after combined liver-kidney transplantation. *Transpl. Proc.*, 2001, 33, 1440-1441. – 15. Mátyus J., Kovács J., Újhelyi L.: Interferon kezelés Hepatitis-C vírusfertőzéssel társult cryoglobulinaemiás membranoproliferatív glomerulonephritisben. *Orv. Hetil.*, 1996, 45, 2527-2530. – 16. Margreiter, R., Kramar, C., Huber, E. és mtsai: et al. Combined liver and kidney transplantation. *Lancet.*, 1984, 1, 1077-1078. – 17. Pol, S., Vallet-Pichard, A., Fontain, H. és mtsai: HCV infection and haemodialysis. *Semin. Nephrol.*, 2002, 331-339. – 18. Remuzzi, G., Ruggenenti, P., Codazzi, D. és mtsai: Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.*, 2002, 359, 1671-1672. – 19. Rocatello, D., Morsica, G., Picciotto, G. és mtsai: Impaired hepatosplenic elimination of circulating cryoglobulins in patients with essential mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C (HCV) infection. *Clin. Exp. Immunol.* 1997, 110, 9. – 20. Spechtenhauser, B., Hochleitner, B. W., Konigsrainer, A. és mtsai: Combined liverkidney transplantation: a single center report. *Transpl. Proc.*, 1999, 31, 3177-3180.

(Fehérvári Imre dr., Budapest, Baross utca 23–25. 1082)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
tértítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

Szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter-neoimplantatiók során

Csizy István dr.¹, Furka István dr.², Cserni Tamás dr.¹, Józsa Tamás dr.¹, Oláh Csaba dr.¹, Pethő Katalin dr.², Németh Norbert dr.² és Mikó Irén dr.²

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Oláh Éva dr.)¹
Sebészeti Műtéttani Intézet (igazgató: Mikó Irén dr.)²

Bevezetés: Az ureter distalis szakaszát érintő megbetegedések során alkalmazott neoimplantatiók számos formája terjedt el a klinikai gyakorlatban. A leggyakrabban alkalmazott módszer a Cohen- és Politano-technika. A beültetések kapcsán szükség lehet a tágult ureterek szűkítésére is, melyet hosszanti kimetszéssel vagy raffolással lehet elérni. **Módszer:** A kísérlet célja az volt, hogy állatkísérletekben összehasonlítsák a különböző beavatkozások hatását az ureter microcirculációjára, és választ kapjanak arra a kérdésre, hogy melyik műtétnek jobb az eredménye. A szerzők az ureter szöveti microcirculációját lézer Doppler-áramlásmérővel vizsgálták, a kutyákon végzett sebészi beavatkozások során. Egy meghatározott ureterszakasz szöveti microcirculációját mérve különböző sebészi beavatkozásokat hasonlítottak össze. Méréseket végeztek a különböző ureter-neoimplantatiók (Cohen és Politano-Leadbetter), az ureter hosszanti kimetszésével és varratával, vagy raffolással történő szűkítése során az intropertatív és a posztoperatív időszakban. Összehasonlították továbbá az ureter mikrokeringését katéterbehelyezés előtt és után. 9 esetben Politano-Leadbetter és ugyancsak 9 esetben Cohen szerinti ureter-neoimplantatiót végeztek. Ureterkimetszés és varrat 7, raffolás 6 ureteren történt. A műtéteknél *laser Doppler flowmetry* eszközzel mérték az ureter szöveti microcirculációját. Az ureterkatéter-behelyezés által a szöveti keringésre kifejtett hatást minden műtéti típusnál szintén megvizsgálták. **Eredmények:** Az ureter-neoimplantatiók közül a Cohen-műtét, az ureterszűkítések közül a raffolás kevésbé változtatja meg a szöveti microcirculációt. Az ureter sínezése szignifikánsan rontotta a vérellátást. **Következtetés:** Megfigyeléseiket összegezve rámutatnak arra, hogy a neoimplantatiók közül a Cohen-féle, míg az ureterszűkítések között a raffolás jár kedvezőbb eredménnyel.

Kulcsszavak: ureter-neoimplantatio, lézeres keringésvizsgálat, műtétek kutyán

Changes of the ureter microcirculation patterns during neoimplantation techniques in animal model. *Introduction:* Various types of ureter neoimplantation methods can be used in diseases that affect the distal part of the ureter. The most common techniques are the Cohen and the Politano. When the ureter is dilated tapering of the enlarged ureter is necessary during neoimplantation using excisional or plication techniques. *The aim of the study* was to compare the effect of these different methods on the ureter tissue microcirculation in animal model and to answer the question which technique has better outcome. *Method:* The authors investigated tissue microcirculation patterns of ureter segments under surgical conditions employing Laser Doppler flowmetry in dogs. Different surgical procedures were compared in the function of tissue microcirculation as measured in the affected ureter segments. Measurements both in the intra- and post-operative periods were performed to compare different methods of ureter neoimplantation (Cohen vs. Politano-Leadbetter) and tapering (excisional technique, i.e. tailoring vs. plication of the lower ureter). The status of the ureter microcirculation was compared before and after catheterisation. 9 cases of Politano-Leadbetter and 9 cases of Cohen procedure as well as ureter tailoring in 7 and plication in 6 cases were performed in mongrel dogs. The microcirculation patterns of the ureter were detected intraoperatively and postoperatively using Laser Doppler Flowmetry device. The influence of catheter insertion on ureter microcirculation was examined in each case. *Results:* Among the neoimplantation methods the Cohen procedure whereas among the tapering procedures the plication of the ureter were found to affect the least the microcirculation of the ureter tissue. The catheter insertion had significantly worsened the blood supply. *Conclusion:* Based on these results better outcome can be expected with the Cohen neoimplantation method and plication of ureter as compared with others.

Key words: ureter neoimplantation, laser Doppler flowmetry, surgery in dogs

A klinikai gyakorlatban az ureterovesicalis szakaszt érintő különféle megbetegedések, kóros állapotok (reflux, stenosis, ureterprolapsus, ureterokele, ecto-

pia ureteris, húgyhólyag-diverticulum) műtéti kezelésére számos ureterbeültetési formát alkalmaznak.

Azt, hogy az egyes betegségeknek a neoimplantatio melyik formáját választjuk, számos tényező határozza meg (uretertágulat mértéke, rendellenesen elhe-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

lyezkedő szájadék, ureterokele vagy diverticulum tár-
sulása). Egyes esetekben csak Politano–Leadbetter-
míg másoknál a Cohen-műtét is végezhető (2, 7).

Állatkísérleteinkkel a legkedvezőbb módszer, az
ureter keringését kevésbé károsító műtéti típus kivá-
lasztásához szeretnénk a sok egyéb meghatározó té-
nyező mellett segítséget nyújtani. Elsősorban a
leggyakrabban alkalmazott Politano–Leadbetter és a
Cohen szerinti ureter-neoimplantációknál végez-
tünk keringési vizsgálatokat. Választ kerestünk to-
vábbá arra a kérdésre, hogy a műtétek során behe-
lyezett uretersínek mennyire változtatják meg, eset-
leg mennyire rontják a húgyvezeték keringését.

Ismeretes, hogy a klinikai gyakorlatban tág ureter
beültetése esetén szükség lehet az alsó szakasz
hosszanti kimetszéssel, varrattal, vagy kimetszés
nélkül raffolással történő szűkítésére (9, 11). Kérdés
az, hogy a két eljárás közül melyik viseli meg kevés-
bé az uretert.

Az irodalom áttekintése során nem talákoztunk
olyan közleménnyel, amely kísérletes ureterműté-
tek kapcsán a húgyvezeték microcirculációját vizs-
gálta volna. Mindössze olyan megfigyelésekről szá-
moltak be, amikor a kutyák ureterén végzett hosz-
szanti bemetszéseket követően az electromyographi-
ás változásokat vizsgálták a peristaltica során, vala-
mint mérték a vizeletmennyiségeket és monitorozták
az uretercompliance-t a bemetszett szakaszon (8).

Anyag és módszer

A műtéteket keverék kutyákon végeztük korra, súlyra va-
ló tekintet nélkül. Az állatvédelmi törvénynek megfelelő-
en az állatkísérleteket az illetékes hatóság (Hajdú-Bihar
megyei Állategészségügyi és Élelmiszer-ellenőrző Álló-
más) engedélyezte.

Az operáció egységes, az ureterperistalticára azonos ha-
tású narcosisban történt (SBH Ketamin + Xilavet vagy Ro-
metar).

Median laparotomia után a hólyagot hosszirányban
nyitottuk meg. Az ureterbe tápszondát vezetünk, majd a
szájadék körbevágása után kipreparáltuk kb. 5–6 cm
hosszúságú szakaszát, melyet a műtét típusától függően
újra beültettünk. Politano–Leadbetter-műtét esetén a ki-
preparált uretert magasabban a hólyagba visszavezettük,
majd nyálkahártya-alagúton át az eredeti szájadék helyé-
re vittük. Cohen-műtétnél a kipreparált uretert a túloldal-
ra submucosus alagút át a másik szájadék felé vezetjük.

A neoimplantált ureterben a hólyagban végződő sít
hagyunk, melyet 1 nyálkahártyaöltéssel rögzítettünk.
Ugyancsak sineztük az urethrát is úgy, hogy a katéterda-
rab ne lógjon ki a szeméremrésbe, ill. ne érjen túl a kutya
penisén. A fixálás a hólyag nyálkahártyájába helyezett fel-
szívódó varrattal történt.

Az ureter szöveti microcirculációt lézer Doppler-áram-
lásmérővel mértük (Oxford, Optronix, Experimetria Ltd.
Budapest, Hungary). Az eljárás az ultrahang-diagnosztiká-
ban jól ismert Doppler-elven alapszik. A száloptikán ke-
resztül kibocsátott lézerténynyaláb (standard hullám-
hossz: 780 nm, lézer energiája a mérőfej végén: 0,5–1,0
mW, lézer Doppler-szignál: 10 Hz–19 kHz) a vizsgált szö-
vetekben döntően szóródik, kis részben elnyelődik. A mo-
zgó vörösverjelekről visszaverődő nyalábban hullám-

hosszváltozás következik be, ez az ún. Doppler-shift. A de-
tektorszálon visszaérkező fénynyaláb hullámhosszváltozá-
sait a készülék elektromos jellé konvertálja és analizálja,
gyárilag beállított standardhoz viszonyított paraméterként
relatív véráramlási egységet, blood flow unit-ot (BFU)
megadva (1, 3, 5, 6, 10).

Minden eredményt átlag és szórás formájában adtunk
meg, az egyes csoportok közti összehasonlítást Student-fé-
le t-tesztel és a Mann-Whitney rank sum tesztel végez-
tük. A beavatkozások előtti és utáni összehasonlítás cso-
portokon belül Wilcoxon-féle signed rank tesztel történt.
A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

A műtét alatti méréseket mindig ugyanazon az ureter-
részen az alábbiak szerint végeztük el.

Mérések történtek a hólyag megnyitása előtt a még
érintetlen ureteren, majd a hólyagmegnyitást követően az
uretersínnel, valamint beültetés után. Az ureterszájadék-
ban és a hólyagtól 5 cm-re proximalisan helyeztük el a
mérőfejet (NP 100 Standard Pencil Probe).

Ugyancsak rögzítettük a keringési viszonyokat hossz-
anti metszés és sutura, illetve raffolás esetén is.

9 esetben Politano–Leadbetter és ugyancsak 9 esetben
Cohen szerinti ureter-neoimplantációt végeztünk. Ureter-
incisio és sutura 7, raffolás 6 ureteren történt.

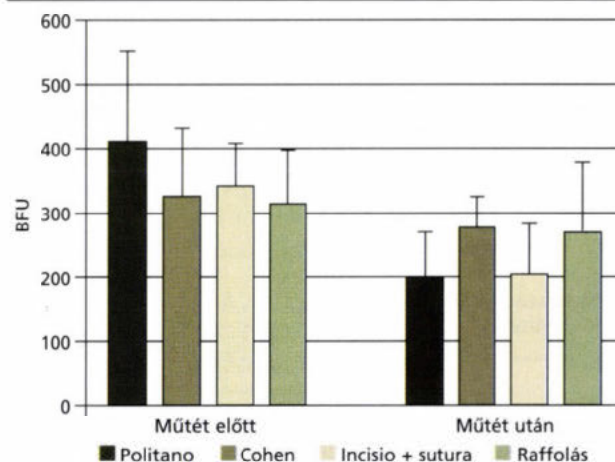
Laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a műtét előtt,
majd a korai és késői posztoperatív időszakban. Minden
műtét előtt a vérből urea-, kreatinin-, összfehérje-, albu-
min-, fehér- és vörösvérsejtszám-, hemoglobin-, hemato-
krit-, kvalitatív vérképvizsgálat történt. A vizeletből a mű-
tét előtt, valamint a műtét után 3 és 14 nappal kreatinin-
és NAG-áz-meghatározást végeztünk.

A műtétet követően 10 hónappal ^{99m}Tc -MAG 3 radio-
farmakkal funkcionális vizsgálatok történtek.

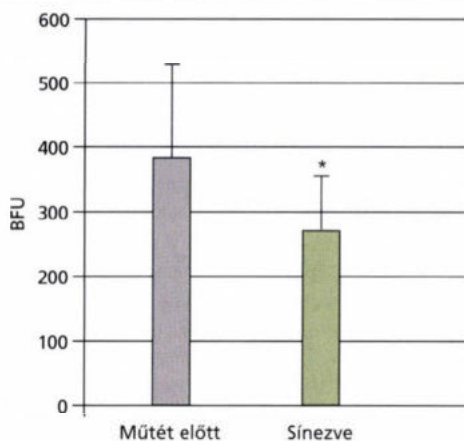
Eredmények

Az 1. ábrán lévő oszlopdiagram a különböző műté-
tek előtt és után az ureter szöveti microcirculatio lé-
zer Doppler-vizsgálattal mért értékeit BFU (blood
flow unit) dimenzió nélküli relatív egységben meg-
adva, összefoglalva tünteti fel.

A hólyagmegnyitás után az ureterbe vezetett sín,
az egyébként még intakt ureter mikrokeringését a



1. ábra: Az ureter keringésének vizsgálata műtét előtt és köz-
vetlen műtét után a különböző beavatkozások során

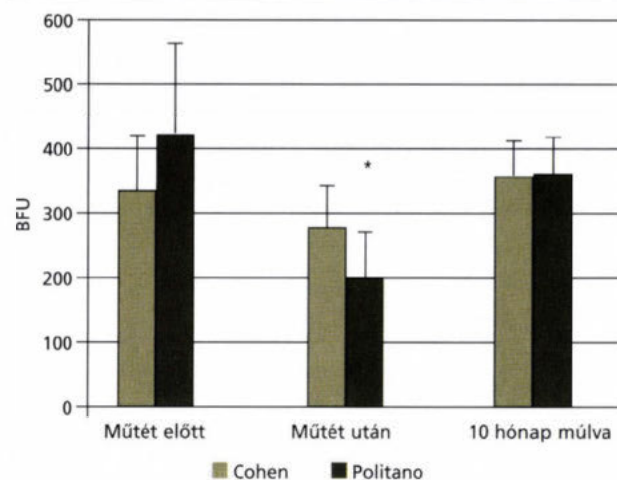


2. ábra: Keringés vizsgálata az intakt és a sínezett ureteren
* sínezés után $p = 0,0007$

következésképpen változtatta meg: BFU értéke sín nélkül: $392,64 \pm 110,52$, sínezve: $258,64 \pm 95,88$, $p = 0,0007$ (2. ábra).

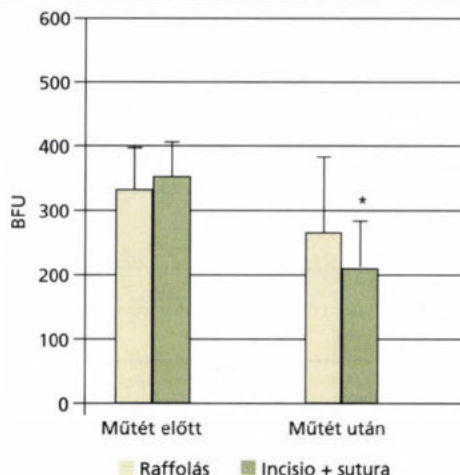
További változást észleltünk közvetlenül műtét után a neoimplantált és sínezett ureterek esetében. Az ureter-neoimplantatio két formája a Politano-Leadbetter- és a Cohen-műtéteknél a beavatkozás során végzett mérések a következőket mutatták. Politano-Leadbetter: BFU értéke beültetés előtt $425,22 \pm 127,89$, közvetlenül beültetés után $201,33 \pm 60,35$, $p = 0,0002$. Cohen: BFU értéke beültetés előtt $346,14 \pm 80,49$, közvetlenül beültetés után $276,57 \pm 58,48$, $p = 0,0346$ (3. ábra).

Az ureter beültetését követően 10 hónappal végzett mérések azt mutatták, hogy a microcirculatio jelentősen javul, ekkor már nincs ilyen számottevő különbség a két műtéti típus között. A BFU értéke 10 hónap múlva Politano-Leadbetter-műtét esetén: $360,0 \pm 56,68$, $p = 0,0002$, Cohen-műtétnél: $356,6 \pm 51,59$, p : nem szignifikáns (4. ábra).



4. ábra: Az ureter keringésének vizsgálata műtét során és 10 hónappal később

* Politano-Leadbetter- és Cohen-műtét közvetlenül a műtét után $p = 0,0251$; Politano-Leadbetter-műtét után közvetlenül és 10 hónappal később $p = 0,0002$; Cohen-műtét után közvetlenül és 10 hónappal később $p = 0,0346$

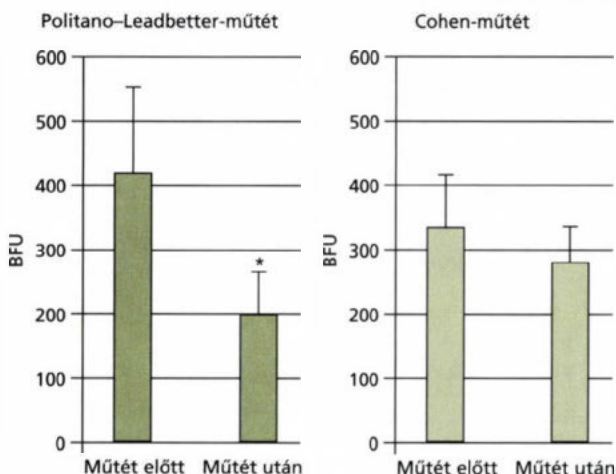


5. ábra: A keringés vizsgálata az ureter szűkítésének különböző formáiban

* incisio + sutura előtt és után $p = 0,0002$

Az ureter szűkítésének különböző típusai (hosszszanti kimetszés és sutura, illetve a kimetszés nélküli raffolás) esetén a következő értékeket mértük: BFU incisio előtt $362,42 \pm 43,26$, közvetlenül incisio után $208,14 \pm 62,9$, $p = 0,0002$. BFU raffolás előtt $331,0 \pm 65$, közvetlenül raffolás után $260,16 \pm 111,68$, p : nem szignifikáns (5. ábra).

A műtétek előtt végzett vér- és vizeletvizsgálatok során kóros eltérést nem észleltünk.



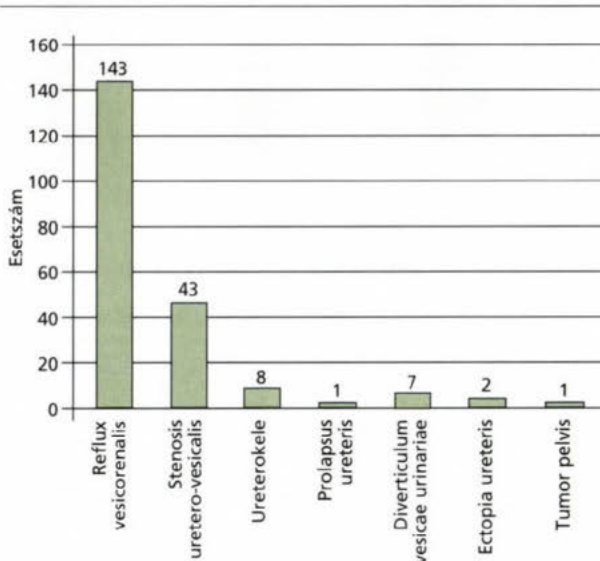
3. ábra: Az ureter keringésének vizsgálata Politano-Leadbetter- és Cohen-műtétek során

* Politano-Leadbetter műtét után $p = 0,0002$

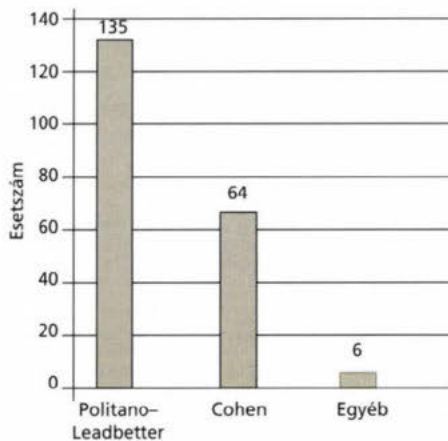
Megbeszélés

Kísérletes munkánk során nyert eredményeket összevetettük a gyermekek műtétei során tapasztaltakkal. A gyermeksebészeti osztályon a mai napig 205

ureter-neoimplantációt végeztünk. A beültetést indokoló megbetegedéseket és a neoimplantatio típusait a 6. és 7. ábra mutatja. Politano–Leadbetter-műtétek után igen ritkán (1% alatt) fordult elő szűkület, vagy megtörtetés következtében kialakult passage-zavar. Kétségtelenül igaz, hogy ez a veszély a műtét kis módosításával csaknem teljesen kiküszöbölhető (4).



6. ábra: Az ureter neoimplantációját indokoló megbetegedések klinikai anyagunkban



7. ábra: Az ureter neoimplantációk típusai klinikai anyagunkban

Eddig végzett állatkísérleteink alapján figyelemre méltó az, hogy a különböző ureterbeültetési formák nem egyformán viselik meg a húgyvezeték keringését. A Politano–Leadbetter- és a Cohen-műtéteknél a beavatkozás alatt végzett mérések arra mutattak rá, hogy a Cohen-műtétnél kevésbé romlik az ureter keringése. A Cohen szerinti megoldásnál a változás nem volt szignifikáns, a Politano–Leadbetter-műtét esetén azonban az volt ($p = 0,0002$). Közvetlenül műtét után a két műteti típust összehasonlítva a különbség ugyancsak szignifikáns volt ($p = 0,0251$).

Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt sem, hogy a beültetések után behelyezett sínek rontják az ureter microcirculációját. Vizsgálataink szerint a változás szignifikáns volt ($p = 0,0007$), ezért véleményünk szerint addig kell ezeket bent tartanunk, amíg a sebgyógyulás szempontjából feltétlenül szükség van rájuk (maximum 1 hét).

Méréseink szerint az ureter beültetése során alkalmazott szűkítő eljárások közül a hosszanti kimetszés nélküli raffolás kevésbé károsítja a húgyvezeték keringését. Ebben az esetben a változás nem volt szignifikáns (szemben a kimetszéssel történt szűkítéssel, ahol a $p = 0,0002$ volt), ezért az utóbbi időben már csak ezt alkalmazzuk klinikánkon.

Végezetül ismét szeretnénk hangsúlyozni, hogy a kísérletes munkánk során tett megfigyeléseink a sok-sok ismérv mellett mindössze egy támpontot jelenthetnek a sebész számára a műteti megoldás kiválasztásában.

IRODALOM: 1. Caspary, L., Creutzig, A., Alexander, K.: Biological zero in laser Doppler flowmetry. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 1988, 7, 367-371. – 2. Cohen, S. J.: Ureterozystoneostomie: ein neue antireflux Technik *Aktuelle Urologie.*, 1975, 6, 1-6. – 3. Farkas, K.: Laser Doppler Flowmetry – A new method for the evaluation of microcirculation. *Lege Artis Medicinæ*, 1998, 8, 4-12. – 4. Füzési K.: Vesicoureteralis reflux gyermekkorban. *Magyar Urologia*, 1998, 2, 117-122. – 5. Holloway, G. A., Watkins, D. W.: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J. Invest. Dermatol.*, 1977, 69, 306-309. – 6. Naef, M., Baer, H. U., Glaser, C. H. és mtsai: Evaluation of laser Doppler flowmetry to assess Cyclosporine A-induced impairment of renal blood flow. *J. Surg. Res.*, 1998, 75, 161-164. – 7. Politano, V. A., Leadbetter, W. F.: An operative technique for the correction of vesico-ureteral reflux. *J. Urol.* 1958, 79, 932-941. – 8. Satoh, Y.: Pelviureteral function after uerotomy-experimental study simulating endopyelourotomy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1995, 86, 1735-1744. – 9. Starr, A.: Ureteral plication: a new concept in ureteral tapering for megaureter. *Invest. Urol.*, 1979, 17, 153. – 10. Stern, M., D.: In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*, 1975, 254, 56-58. – 11. Williams, D. I., Hulme-Moir, I.: Primary obstructive megaureter. *Br. J. Urol.*, 1970, 42, 140.

(Csízy István dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

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

Anyagcsere-betegségek

Cystinosis. Gahl, W. A., Thoene, J. G., Schneider, J. A. (10 Center Dr., MSC 1830, Bldg 10, Rm. 9S-241, National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, USA MD 20892-1830, or at, bghal@helix.nih.gov.): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 111-121.

A cystinosis autoszomális recesszív öröklődésű megbetegedés. Gyakorisága 1:100 000–200 000 közé tehető. Lényege a lysosomal cisztintranszporter (cisztinozin, CTNS, lokalizációja 17p13) csökkent vagy hiányzó működése, aminek következtében a sejtekben cisztin szaporodik fel, fokozatosan károsítva azok működését. Bár a betegség tünetei már mintegy 100 éve ismertek, a technikai fejlődés csak a hatvanas évek végétől tette lehetővé az intracellularis cisztin kvantitatív meghatározását, és ezzel a betegség laboratóriumi diagnózisát, hatékony terápia pedig a vesetranszplantáció, majd a ciszteamin bevezetésével csak az utóbbi évtizedekben vált elérhetővé.

A betegség klinikai megjelenési formái: a) klasszikus, nephropathiás cystinosis (az esetek 95%-a); b) „juvenilis” (más terminológia szerint késői) cystinosis, a klasszikus formához hasonló, de lassan progrediáló forma; c) „adult” típusú, más néven benignus, ocularis cystinosis. Az egyes formákat a CTNS mutációjának súlyossága (a cisztinozin maradék funkciója) különbözteti meg egymástól. A klasszikus formában a CTNS mutációja mindkét allélt érinti, míg az enyhébb formákban az egyik allél mutációja enyhébb, biztosítva ezzel bizonyos reziduális cisztinozin működést.

A nephropathiás cystinosis a csecsemőkorban (6–12 hónap) kialakuló súlyos tubulopathiával kezdődik (Fanconi-szindróma: polyuria, polydipsia, glycosuria, aminoaciduria, bikarbonátvesztés, renalis tubularis acidosis, foszfátdiabetes, dehydratio, rachitis, növekedésbeli elmaradás). Ezt követi további parenchymás szer-

vek fokozatos károsodása: 5–10 éves kor között hypothyreosis, 8–12 éves kor között a lencsében lerakódó kristályok következtében látászavar, photophobia, a vesebetegség progressiója miatt pedig fokozatosan veseelégtelenség alakul ki. Korábban a betegeket ebben a stádiumban elvesztettük. A vesetranszplantáció bevezetése óta ismerjük a betegség további lefolyását, ami lényegében az összes parenchymás szerv károsodását jelenti: myopathia, retinalis vak-ság, diabetes, férfiakban hypogonadismus, pulmonalis diszfunkció, végül 21–40 éves kor között a központi idegrendszer működésének fokozatos romlása figyelhető meg encephalopathiával, comával, görcsökkel.

A diagnózis a fehérvérsejtekben mérhető intracellularis cisztin meghatározásán alapszik. Egészségesekben ez 0,2 nmol ^{1/2} cisztin/mg fehérje, nephropathiás cystinosisban ez az érték a 2 nmol ^{1/2} cisztin/mg fehérje értéket meghaladja [a mértékegység (^{1/2} ciszteinre való vonatkoztatás) korábbi konvenciót tükröz, eredetileg a cisztin redukcióját követően a ciszteinkoncentrációt határozták meg]. További (későbbi) diagnosztikus lehetőség a cisztinkristályok réslámpás vizsgálata a corneában.

Heterozigótákban köztes intracellularis cisztinértékek mérhetők. Mivel a nephropathiás esetek mintegy felét egy, a CTNS-ben létrejött 57 kb-os delécio okozza, ezért az érintett családtagok vizsgálatára, ill. praenatalis szűrésre e mutáció vizsgálata javasolt (sajnos a további mutációk szélesebb körű vizsgálatára a gyakorlatban ma még nincs lehetőség).

Korábban a terápia kizárólag a nephropathia kialakulását követő súlyos dehydratio, elektrolit-zavar rendezésére irányulhatott, a szupportív terápia (Na-, K-, bikarbonát-, foszfát-pótlás, bő folyadékbevitel) során a betegek igen nagy mennyiségeket igényelnek. Szükséges az aktív D-vitamin-metabolit- (calcitriol-) pótlás. A betegek étvágytalansága miatt szükség lehet az étkezés éjjeli szondatáplálással való kiegészítésére.

A vesetranszplantáció bevezetésével a betegek életben tarthatók, az át-

ültetett vesében (mivel annak sejtjeiben a CTNS gén ép) a betegség nem tér vissza. A parenchymás szervekben azonban folytatódik a cisztinlerakódás (l. tünetek ismertetése). A betegség előrehaladtával thyroxin-, inzulinpótlás válik szükségessé, az alacsony növekedés miatt (noha a betegeknek nincs növekedési hormon hiánya) rekombináns növekedési hormonkezelés is elfogadott.

Forradalmi áttörést a terápiában a ciszteamin bevezetése jelentett. Ezen anyag speciális transzporterén keresztül bejut a lysosomákba, ott a cisztinből kevert, ciszteamin-cisztein diszulfid jön létre, melynek transzportere különbözik a cisztinétól, így a lysosomából a cisztin fokozatosan kiürül. Amennyiben a kezelést a születést követően nyomban megkezdik, megelőzhető a nephropathia kialakulása (érintett családokban ez rámutat a praenatalis, ill. korai postnatalis diagnózis jelentőségére). A terápiát élethossziglan kell folytatni. Amennyiben a kezelést a Fanconi-tünetcsoport kialakulása után vezetnek be, a veseelégtelenség kialakulása évekkel, évtizedekkel késleltethető ugyan, de meg nem akadályozható. A kezelésnek a késői szervi szövődmények kialakulásában is igen nagy a jelentősége, ezért vesetranszplantációt követően is változatlanul folytatni kell. A cél a cisztin koncentráció csökkentése a leukocytában 1 nmol ^{1/2} cisztin/mg fehérje alá. Corneakristályok ciszteamin szemcsepp alkalmazásával oldhatók fel.

Ezen új terápiás elvek bevezetése alapvetően megváltoztatta a cystinosis prognózisát. A cystinosis korai diagnózis és terápia esetén az egyik legjobban kezelhető metabolikus betegség.

[Ref.: Az áttekintő közlemény 11 oldal terjedelemben, tankönyvi szinten ismerteti a kórkép megismerésének történetét, klinikai és patológiai jellemzőit, diagnosztikáját, genetikai hátterét, a hagyományos és újabb terápiás lehetőségeket. A fenti összefoglaló mindezek kvintesszenciáját tartalmazza, az érdeklődő olvasó számára feltétlenül javaslom az eredeti közlemény tanulmányozását.]

Reusz György dr.

Anthrax, mint biológiai fegyver, 2002. Korszerű kezelési ajánlások. Inglesby, Th. V., O' Toole, T., Henderson, D. A. és mtsai (Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Strategies, Johns Hopkins University, Candler Bldg, Suite 830, 111 Market Place, Baltimore, MD 21202, USA [e-mail: tvi@jhsph.edu]): JAMA, 2002, 287, 2236-2252.

A Civil Biológiai Védelmi Munkacsoport összeállította azoknak – a korlátozott számú – organizmusoknak a listáját, melyek a legkedvezőtlenebb esetben egy városban vagy régióban nagyszámú, súlyos, halállal járó megbetegedéseket okozhatnak. Egyikét, a legsúlyosabb megbetegedést, az anthraxot a *Bacillus anthracis* okozza.

Több, egymástól független terroristacsoport fenyeget azzal, hogy biológiai fegyvereket alkalmaz. 2001. szeptemberben számos helyszínre küldtek *B. anthracis* spórákat az Egyesült Államok postája útján, ami 22 megerősített vagy gyanús anthraxfertőzést eredményezett. Ezek közül 11 belégzéses anthrax 5 halálessel, 11 bőranthrax (7 megerősített). Az anthraxtámadások miatt több közlemény jelent meg a fenti munkacsoporttól 1999-ben. Az újabban nyert információk alapján az orvosi és közegészségügyi szakértők részére születtek az újabb ajánlások.

A 2001. évi anthraxtámadás előtt ismert egy kísérletekkel összefüggő anthraxjárvány Szverdlovszkban, Oroszországban 1979-ben és 18 foglalkozással összefüggő eset az Egyesült Államokban a 20. század folyamán. Kevés tapasztalat van vakcinációval és terápiával kapcsolatban.

Elfogadott módszerek. A munkacsoport akadémiai orvosi centrumok, kutatók, közigazgatási, katonai, közegészségügyi vészhelyzeti intézmények tagjaiból áll. Az ajánlásokat rendszeresen átírják új információk alapján.

Az újabb fenyegetés története. A *B. anthracis* biológiai fegyverként 80 évvel ezelőtt használták. A nemzeti biológiai támadó fegyverek programját az 1970-es években határozták meg a Biológiai Fegyver Egyezmény (BWC) ratifikációja után. Az Egyesült Államok támadó biológiai fegyver programját Nixon elnök 1969. és 1970. évi utasítására határozták meg. A BWC ratifikációja ellenére számos ország folytatta biológiai támadó fegyverek kialakítását. 1995-ben az ENSZ speciális Bizottsága Irakban igazolta

B. anthracis támadó célra történő termelését. Ismert egy elszánt, nagyméretű *B. anthracis* termelési program az egykori Szovjetunióban is. Legalább 13 országban bizonyított támadó biológiai fegyverek programjának létezése nem kormányzati támogatással. 2001-ben az aeroszol biofegyverek alkalmazása számos terroristacsoport által vált lehetővé, egymástól függetlenül, jól felszerelt biofegyver-előállító központok alakultak ki. Az Egyesült Államok Védelmi Osztálya (US Department of Defense) újabban közölte, hogy 3 alkalmazottjuk általános technikai gyakorlattal, de biofegyver-készítési gyakorlat nélkül, elkészített egy *B. anthracis* utánzatot egy hónapban belül 1 millió dollárért. A Tokióban 1995-ben kibocsátott *B. anthracis* aeroszorról kiderült, hogy állati vakcinációhoz használt, emberre kevésbé veszélyes Sterne 34F2 törzsből állították elő. Al Kaidáról is feltételezik, hogy rendelkezik biofegyverekkel, de ez nem bizonyított.

2001-ben több városba érkezett *B. anthracis* levélben 22 esetben. Mindegyiket Ames törzsként identifikáltak, de nem Ames laboratóriumából származott. Vizsgálták hosszú utazás után *B. anthracis* aeroszol szétszórásának hatását (Irak, Szovjetunió, USA). A WHO feltételezése szerint 50 kg *B. anthracis* kibocsátása 5 milliós populációra 250 000 megbetegedést és 100 000 halálessetet okozhat. Az USA Technológiai Hivatala szerint 100 kg *B. anthracis* hatása hasonló a hidrogénbombáéhoz. A *B. anthracis* aeroszol szagtalan és láthatatlan, több kilométer szállítás után is megtartja betegségét okozó tulajdonságát szétszóródásáig.

Az anthrax epidemiológiája. A természetesen előforduló anthrax embernél állattal történő kontaktus útján jön létre. A növényevő állatok a földből származó spóráktól fertőződnek. Iránban 1945-ben 1 millió birka pusztult el anthrax fertőzés következtében. A bevezetett vakcinációs program következtében a mortalitás drasztikusan csökkent.

Embernél 3 úton történhet a fertőzés: inhaláció útján, bőrön keresztül és gastrointestinalis úton. Az USA-ban 1900–1976 között 18 inhalációs anthrax fordult elő, ezt követően nem regisztráltak megbetegedést.

Leggyakoribb forma a bőranthrax. Világszerte 2000 eset fordul elő évente. Az USA-ban 224 bőranthrax fordult elő 1944–1994 között. Zimbabweban 10 000 humán bőranthrax fordult elő 1979–1985 között.

Gastrointestinalis anthrax ritka, de Afrikában és Ázsiában járványosan fordul elő a nem megfelelően elkészí-

tett húsok fogyasztása következtében. *B. anthracis* spórával etetve növényevő állatokat, nem történt fertőzés.

B. anthracis aeroszol biológiai fegyverként használva belégzéses anthraxot okoz, súlyos morbiditással és mortalitással. 1976 óta az USA-ban nem fordult elő (legújabbban egy gyanús esetet jeleztek).

Mikrobiológia. *B. anthracis* elnevezés a görög anthrakisből (szén) származik, a fekete bőrlaesus miatt, melyet okoz. A *B. anthracis* aerob, Gram-pozitív, spóratermelő, nem mozgó bacillus species. A vegetatív sejt 1–8 $\mu\text{m} \times 1-1,5 \mu\text{m}$, a spóra 1 μm és normál táptalajon 37 °C-on nő, hajlékony bambuszszálca alakban, a telepek „hajfűrtzerű” nyúlványokat alkotnak. A vegetatív *B. anthracis* csak akkor képez spórát, ha a helyi tápanyagot kimerítette. A spóra csak gazdag táptalajban csírázik. A vegetatív baktérium nem marad fenn az állati vagy humán gazdán kívül; vízben 24 óra múlva nem mutatható ki. A spóra ezzel szemben évtizedekig túlél nem kedvező körülmények között.

Patogenezis és klinikai megjelenés. *Inhalációs anthraxban* a spórák aeroszolizálva belépnak a tüdőalveolusokba. Ott a spórákat fagocitálják az alveolus macrophagjai, és megindul a spórák sarjadzása, egy részük elpusztul, a túlélők a mediastinalis nyirokcsomókban sarjadzanak.

Szverdlovszkban előfordultak esetek 2–43 nappal az expozíció után. Kísérletes majomfertőzés 58 és 98 nappal a fertőzés után is előfordult, élő spóra 100 nap múlva is kimutatható volt a majom nyirokcsomójából. A spórák sarjadzásának következtében kialakulnak a klinikai tünetek. A *B. anthracis* toxinja haemorrhagiát, oedemát és necrosist okoz. Kísérletes állatokban, amikor a toxintermelés eléri a kritikus küszöböt, beáll a halál, annak ellenére, ha a véráram antibiotikummal baktériummentessé válik. Extrapolálva a kísérletes adatokat, a humán LD₅₀ 2500–5500 inhalált *B. anthracis* spórát jelent. Újabb adatok szerint 1–3 spóra is okozhat fertőzést. 2001-ben két fatális kimenetelű esetben a spóraszám nem volt meghatározható, csak feltételezik, hogy alacsony lehetett.

A *B. anthracis* patogenitásában szerepet játszó faktorai: protektív antigén, letális faktor, oedemafaktor. Ezek két toxint alakítanak ki: letális toxint és oedematoxint. A protektív antigén elősegíti a letális és oedemafaktorokhoz kötődését és azon átjutását. Az oedematoxin idézi elő az oedemát, a letális toxin okozza a tumornekrozis faktor- α és az interleukin1 β kiszabadulását,

ami a súlyos anthraxfertőzésekben hirtelen halálhoz vezet. A *B. anthracis* toxija védi meg a fagocitózistól. Mind ezen faktorokhoz a baktérium koncentrációja járul hozzá a megtámadott gazdában. Az anthraxpneumonia elnevezés megtévesztő, mivel nincs típusos bronchopneumonia, haemorrhagiás thoracalis lymphadenitis, haemorrhagiás mediastinitis és pleuralis bevézés. A szverdlóvszki betegek egy részénél haemorrhagiás meningitis volt megállapítható.

Történeti adatok. Az inhalációs anthrax korai diagnózisa nehéz, és kevés tapasztalat állt rendelkezésre a korábbi években. Korábban két stádiumot írtak le. Először nem specifikus tünetek, láz, dyspnoe, köhögés, fejfájás, hányás, hidegrázás, gyengeség, hasi fájdalom, mellkasi fájdalom; a laboratóriumi leletek nem specifikusak. A 2. stádium fokozatosan vagy fulminánsan következik be. Hirtelen láz, dyspnoe, izzadás és shock, lymphadenopathia, stridor. Mellkasröntgen kiszélesedett mellkast mutat lymphadenopathiával. Haemorrhagiás meningitis és azt kísérő lymphadenopathia, delirium és kábultság van az esetek felében. Cyanosis és hypotensio gyorsan kialakulhat, a halál néha órák alatt bekövetkezik. Az USA-ban a 20. században az antibiotikum éra adventje előtt a foglalkozással összefüggő inhalációs anthrax 89%-ban fordult elő. Szverdlóvszokban 79 inhalációs anthraxban szenvedő egyénből 68 meghalt. Újabbban 250 esetből 100 halálesetet említettek; antibiotikumkezelést és vakcinálást alkalmaztak, de nincsenek értékelhető adatok. Az expozíció utáni 15. napon történt beavatkozás csökkentette a megbetegedési arányt. Súlyos esetekben a tünetek megjelenése és a halál között átlagosan 3 nap volt. 2001. év megbetegedési adatai: a 2001. évi 11 betegből 5 meghalt. Táblázat foglalja össze a tüneteket, a laboratóriumi és egyéb leleteket.

Bőranthrax. A bőrön áthatoló spórák sarjadzása órák alatt történik, és a vegetatív anthraxsejt toxint termel. A sérült bőr fokozottan érzékeny a fertőzésre, karok, kezek, arc, nyak vannak elsősorban kitéve a fertőzésnek. Szverdlóvszokban csak 12 nappal az aeroszol elterjedése után jelent meg bőranthrax.

A spórák csírázása utáni toxintermelés következtében helyi oedema alakul ki, piros macula vagy papula fejlődik ki, vesiculás kerek ulceratio alakul ki a 2. napon. A véres-serosus folyadékot tartalmazó vesicula számos *B. anthracis* bacilust tartalmaz, ezt követi a feketés necroticus por megjelenése, körülveve oedemával.

1–2 hét múlva a pörkök leszáradnak, szétesnek. Lymphangitis és fájdalmas lymphadenopathia alakulhat ki. A pörköket el kell különíteni a különböző pörköt okozó fertőző megbetegedéstől (tularaemiától, Rickettsia okozta fertőzéstől stb.), és nem fertőzés okozta pörktől (érgyulladás, pókcsípés). Antibiotikumterápia nem gátolja a pörkképződést, de csökkenti a szisztémás betegség előfordulásának lehetőségét. Antibiotikumterápia nélkül a mortalitás aránya 20% is lehet, halálos kimenetel pedig ritka a megfelelő antibiotikum kezelés mellett.

2001-ben 11 megerősített bőranthrax fordult elő. Az inkubációs idő 1–10 nap volt. Egy közölt esetben a bőranthrax egy 7 hónapos csecsemőnél gyors lefolyású szisztémás megbetegedést okozott, amely után meggyógyult.

Gastrointestinalis anthrax. Feltehetően nagyszámú vegetatív bacilust tartalmazó, nem alaposan átfőzött hús fogyasztása útján lép fel a megbetegedés, kevésbé spórák által fertőzött hús fogyasztása következtében. Oralis-pharyngealis forma esetén száj- vagy oesophagusfekély, lymphadenopathia, oedema és sepsis alakul ki. Az alsóbb gastrointestinalis szakaszon elsősorban az ileumban és coecumban alakulnak ki laesiók, hányást, rossz közérzetet, véres székletet, masszív ascitist és sepsist okozva. Gyors orvosi beavatkozás csökkenti a mortalitást. A korai diagnózis nehézségei okozzák a magas mortalitást. Szverdlóvszokban nem diagnosztizáltak a gastrointestinalis anthraxot, sem az USA-ban 2001-ben.

Diagnózis. Táblázat foglalja össze az inhalációs anthrax epidemiológiáját, diagnosztikus tesztjeit, mikrobiológiáját és patológiáját. Az anthrax klinikai és laboratóriumi gyanúja esetén azonnal be kell vezetni az antibiotikumos kezelést, és jelentést kell tenni a helyi vagy állami közegészségügyi osztálynak, a helyi kórházi epidemiológusnak és a helyi vagy állami laboratóriumnak. Az USA-ban Laboratory Response Network (LRN) működik együtt a közegészségügyi laboratóriumokkal (Association of Public Health Laboratories) és a CDC-vel. Jelenleg az LRN-en belül 81 klinikai laboratórium képes diagnosztizálni a biológiai fegyverként használt patogéneket.

Különböző előzetes diagnosztikai teszt áll rendelkezésre *B. anthracis* kimutatására rutin laboratóriumok számára. A *B. anthracis* Gram-pozitív, nem hemolizáló, tokos, penicillinérzékeny, spóráképző bacilus. Speciális referencialaboratóriumok végzik a megerősítő teszteket, immunhisztó-

kémiai festést, gamma-fág-érzékenységi és PCR-vizsgálatot. Környezetvizsgálati tesztek bizonyítatlan specifikitásúak és érzékenységtűek. Ha akár egyetlen, előzőleg egészséges egyén akut, nem specifikus lázzal és a már említett tünetekkel jelentkezik, akinek állapota hirtelen romlik, anthraxra kell gyanakodni. Fontos a mellkas-röntgen- vagy CT-vizsgálat elvégzése. A 2001. évi anthraxtámadás utáni első 18 betegben kóros mellkasi röntgen- vagy CT-leletet észleltek. Magas lázzal vagy sepsissel jelentkező betegnél inhalációs anthraxra is kell gondolni.

Előrehaladott *B. anthracis* inhaláció után Gram-festéssel is kimutatható a kórokozó a perifériás vérből. Legalkalmasabb mikrobiológiai teszt a standard hemokultúra, bár az 1–2 antibiotikum dózis után sterilnek mutatkozhat, ezért fontos antibiotikum adás előtt elvégezni a hemokultúra vizsgálatát. Előzetes diagnózist 12–24 óra után adhat a laboratórium biokémiai tesztek és morfológia alapján. A diagnózist sürgősen az LRN laboratórium erősítheti meg. Ha nem hívják fel a laboratórium figyelmét anthraxveszélyre, nem minden laboratórium vizsgálja a hemokultúrát *B. anthracis*-ra, mivel gyakori a *B. cereus* jelenléte is. Ha a laboratórium nem tudja kizárni *B. anthracis* jelenlétét, az izolátumot el kell küldeni egy LRN laboratóriumnak. Pozitív köpet csak egy esetben fordult elő 2001-ben inhalációs anthrax esetén. Bőranthrax gyanújakor a vesiculafolyadékot kell vizsgálni. Ha a Gram-festés negatív, vagy antibiotikumkezelés után van a beteg, biopsziás minta immunhisztokémiai festését vagy PCR-vizsgálatot kell végezni.

A 2001. évi anthraxtámadás után orrtamponnal is vettek mintát, ám a vizsgálatok nem voltak jól értékelhetőek, egy inhalációs anthraxban meghalt beteg orrtamponnal vett mintájának vizsgálata negatív volt. A CDC a vizsgálatot nem ajánlja.

A *B. anthracis* protektív antigénjével szembeni anti-PA IgG-típusú ellenanyagot lehetett kimutatni vakcináció után állatmodellben, a kevés adat miatt diagnosztikai célra ez a teszt nem ajánlott, esetleg epidemiológiai célra hasznos lehet.

A 2001. évi inhalációs anthraxra egy éber klinikus hívta fel a figyelmet a liquorból kimutatott nagyszámú Gram-pozitív bacilus és a megfelelő klinikai tünetek, valamint a bioterrorizmussal kapcsolatos kiképzésben részesült laboratóriumi személyzet vizsgálata alapján.

Vakcináció. Az USA-ban 1970-ben előállított és szabadalmaztatott anth-

raxvakcina (AVA) inaktivált, sejtmentes adszorbeált vakcina (Bioport Corp. Lansing, Mich.). A vakcinát 6 dózisban kell adni, amit 1997-ben minden USA-katona megkapott. A vakcinát nem tokos, attenuált *B. anthracis* törzs sejtmentes filtratumból állítják elő. Az immunitást a protektív antigén (PA) biztosítja. AVA-val végzett állatkísérletekben a vakcina hatékony volt bőranthrax ellen humán kísérletekben is.

Majomkísérletet anthraxspórával, vakcinációval és antibiotikumkombinációval végeztek. AVA vakcina csak antibiotikummal kombinálva védett az inhalációs anthraxtól.

Legújabbban közölt vizsgálatokban 4092 katonanőnél összehasonlították a terhes vakcinált nők és a terhes nem vakcinált nők esetén a terhesség és szülés kimenetelét, és nem találtak különbséget a két csoport között.

A Szovjetunióban humán célra állítottak elő élő attenuált vakcinát. Nyugati országokban élő, attenuált vakcinált biztonsági okokból nem alkalmazzák.

A Bioport 4,6 millió dózist állít elő az USA Védelmi Osztály részére 2003-ra. A 2001. évi támadások alatt nem alkalmazták az AVA vakcinát, nem volt még készletben. A közegészségügyi hatóság embereit AVA-val (3 inokuláció 2 hetes időközökben, az 1., 14. és 28. napon), antibiotikumprofilaxissal látták el. A vakcinációnal szembeni expozíció előtti adásra, és nem expozíció utánra adták, ezért új drogra kialakított eljárás szerint adták. A vakcináció 60 nappal az expozíció utánra védettséget adott, azok is védettek voltak, akik csak antibiotikumot kaptak profilaktikusan. Ritkábban adható AVA vakcina előállítás is folyamatban van. Rekombináns anthraxvakcina kidolgozás alatt van, ez nagyobb mennyiségben lesz előállítható.

Terápia. Számos terápiás stratégiát próbáltak ki kísérletesen, nem mind egyiket ellenőrizte az FDA. A gyors lefolyású inhalációs anthrax miatt alapvető a korai antibiotikumadás, késlekedés csökkenti a túlélési esélyt. Magas kockázatú esetekben a laboratóriumi eredmény megvárása nélkül kell elkezdni az antibiotikumterápiát. Inhalációs anthrax kezelésére nincsenek klinikai kontrollal végzett terápiás vizsgálatok. Nem vizsgálták a sepsis kezelésének módjait sem, nincs ajánlott terápiája. A természetben előforduló *B. anthracis* törzsek egy része rezisztens számos, a gyakorlatban használt antibiotikummal szemben, a széles spektrumú cephalosporinokkal szemben is. A természetben előforduló legtöbb *B. anthracis* törzs érzékeny

penicillinre, ami általában előnyben részesített az anthrax terápiájában. Tetracyclinek közül a doxycyclin a legalkalmasabb a majomkísérletek szerint.

Ciprofloxacint még nem próbálták humán esetek kezelésében, állatmodell-kísérletekben jól bevált. *In vitro* adatok szerint a fluoroquinolonok azonos hatásúak. Az FDA által jóváhagyott a penicillin, doxycyclin és ciprofloxacint inhalációs anthraxban, más antibiotikumokat még vizsgálják. *In vitro* aktívak clindamycin, rifampin, imipenem, aminoglycosidok, chloramphenicol, vancomycin, cefazolin, tetracyclin, linezolid és a macrolidok.

Beszámoltak egy génezelt *B. anthracis* törzsről, amelyet rezisztenssé tettek tetracyclinnel és penicillinnel szemben. Mérlegelve a kezelés hatékonyságát, 1999-ben a munkacsoport felnőttek anthraxinhalációjának feltételezése esetén ciprofloxacint vagy egyéb fluoroquinolon adását ajánlotta. *B. anthracis* Sterne törzset ofloxacin szemben rezisztenssé tették egy másik közlemény szerint.

A CDC szerint 2–3 antibiotikum kombinációját ajánlott iv. adni. Feltehető, hogy egy újabb támadásban egy génezelt *B. anthracis* törzset alkalmaznak, ami 1 vagy több antibiotikummal szemben rezisztens. Clindamycint is ajánlottak a toxinprodukciónak csökkentésére. Meningitis esetén ciprofloxacint chloramphenicol, rifampinnal vagy penicillinnel ajánlanak a liquorba jutás érdekében.

Inhalációs *B. anthracis* törzs indukálható β -laktamáz és konstitutív cephalosporináz tartalmazott, a törzs mégis penicillinérzékeny volt.

A CDC legújabb antibiotikumkezelési ajánlását inhalációs anthrax esetére táblázat foglalja össze, megadva felnőttek, gyermekek antibiotikumadagjait és a kezelés időtartamát. Az adatok kisebb számú csoportra vonatkoznak. Nagyobb számú fertőzött esetén a kombinációs iv. terápia nem alkalmazható, per os terápia ajánlott egy másik táblázatban megadottak szerint.

Állatkísérletek szerint az anthraxban adott antibiotikum gátolja az immunválasz kialakulását, s így az antibiotikummal kezelt túlélőben fennáll a kockázat, hogy kiújul a betegség a spóra késleltetett csírázása miatt. Ezért az antibiotikumterápiát legfeljebb 60 napig ajánlják iv. adagolás helyett per os, ha a beteg állapota ezt lehetővé teszi.

Bőranthrax kezelését ugyancsak táblázat foglalja össze (per os fluoroquinolon és doxycyclin). Régebben a

bőranthraxot 7–10 napig kezelték, a jelenlegi munkacsoport 60 napig ajánlja a kezelést. Helyi kezelés nem hasznos. *B. anthracis* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek sulfamethoxazole, trimethoprin, cefuroxim, cefotaxim, aztreonam és ceftazidim antibiotikumokkal szemben, ezért ezeket ne használják.

Expozíció utáni profilaxis. A közegészségügyi szolgálatok határozzák meg azt a populációt, akiknek profilaxisban kell részesülni a körülmények alapján. Profilaxisban ugyanazokat az antibiotikumokat alkalmazzák, mint a terápiában, legfeljebb 60 napon át. A 2001. évi támadásokkal kapcsolatban a postai alkalmazottak 60 napig kaptak antibiotikumot, 2%-uk volt orvosi megfigyelés alatt allergia reakció miatt, de kórházi elhelyezésre egyiküknél sem volt szükség. Felhívták a figyelmüket, hogy láz vagy influenzaszerű tünetek esetén jelentkezzenek orvosuknál.

Speciális csoportok kezelése

Gyermekek. Ciprofloxacint és más fluoroquinolonok nem adhatók 16–18 éves kor alatt arthropathia kialakulásának lehetősége miatt. Mérlegelve egy antibiotikumrezisztens anthrax kockázatát, a munkacsoport a ciprofloxacint kombinált kezelésben javasolja alkalmazni. Tömeges anthrax esetén monoterápiásan is ajánlja a fluoroquinolon adatát.

Az Akadémiai Gyermekgyógyászat szerint 9 év alatti gyermekeknek nem adható doxycyclin, a csontfejlődés gátlása és a fogak elszíneződése miatt. Azonban az anthraxtámadás komoly kockázata miatt támogatják a doxycyclin adását ciprofloxacint helyett, ha az antibiotikumérzékenységi teszt vagy más körülmények kizárják a ciprofloxacint használatát.

A CDC szerint amoxicillin csak fluoroquinolon vagy doxycyclin 14–21 napos adása után volt alkalmas profilaxisra β -laktamáz jelenléte miatt. Inhalációs anthrax esetén gyermekeknek iv.-an kell adni az antibiotikumot.

Az USA anthraxvakcinája 18–65 éveseknek adható, mivel csak ezekben a korosztályokban próbálták ki, de feltételezhető, hogy hatékony és biztonságos gyermekeknek is.

Terhes nők. A terhesség alatt általában nem ajánlott fluoroquinolonok adása. Állatkísérletekben nem észleltek teratogén hatást. Mérlegelve ezt a kockázatot, esetleges antibiotikumrezisztens anthraxfertőzéssel szemben a munkacsoport a ciprofloxacint kombinációs terápiát ajánlja. A tetracyclinek toxikusak lehetnek a májra, a magzatra és a csont fejlődésére. Mérlegelés után a ciprofloxacint alternatívaként ajánlja a doxycyclint in-

halációs anthraxban és expozíció utáni profilaxisban. Penicillin vagy amoxicillin adásával kapcsolatban nincsenek kontrollvizsgálatok terhes nőknél. Fenti antibiotikumok megjelennek a tejben, ezért szoptató anyákat ugyanazzal az antibiotikummal kell kezelni, mint csecsemőjét, aszerint, melyik biztonságos és hatásos a csecsemőnek.

Immunhiányos személyek. Az expozíció utáni anthraxprofilaxist nem vizsgálták sem humán, sem állati modellen immunhiányos egyedekben. Ezért a munkacsoport ugyanazt az antibiotikumstratégiát javasolja, mint az immunkompetenseknek.

Infekciókontroll. Nincsenek adatok az emberről emberre terjedésre anthraxtámadásnál 2001-ben. Mindegyik betegségformánál standard izolálás szükséges, nem indokoltak a levegőszűrő maszk vagy egyéb levegővel terjedő fertőzésekkel szembeni intézkedések. Nem szükséges a kontaktok vakcinálása sem, hacsak nem voltak kitéve aeroszol általi fertőzésnek.

A kórházi epidemiológus és az állami közegészségügyi osztályok, kórházi laboratóriumok azonnali értesítése szükséges. A vizsgálati anyagot biológiai biztonság 2. szintjének megfelelően kell kezelni. Dezinfekcióhoz standard kórházi infekciókontrollban használt szerek alkalmasak (hypochlorid).

Megfelelő temetés vagy hamvasztás szükséges anthraxban meghaltaknál. Szigorú figyelemmel kell végezni a hamvasztást. Ha boncolás szükséges, utólag az eszközöket autoklávozni kell vagy elégetni.

Dekontamináció. Dekontaminációval kapcsolatban ajánlások a spórák aeroszolizálásával a Szverdlovskban, valamint kecskebőr feldolgozásával és a 2001. évi anthraxtámadáskor szerzett tapasztalatok alapján vannak. Legnagyobb kockázat az ún. elsődleges aeroszolizáció. Technológiailag bonyolult módszerrel katonai repülőgépről szétszórt nagy mennyiségű *B. anthracis* spóra potenciálisan nagy területen nagyszámú megbetegedést okozhat. Kanadai kutatók szerint kezdetleges technikával egy boríték felnyitásával nagyszámú spóra kerülhet a zárt térbe. Ilyen esetben fűtési, szellőztető és légkondicionáló rendszer is terjesztheti a spórákat az épületen belül. Az aeroszolizáció többek között függ a spórák számától, a kísérő por fizikai tulajdonságaitól.

Szverdlovskban 43 nappal a feltételezett kibocsátás után nem voltak újabb esetek. Pennsylvaniában a kecskeszőr-feldolgozó malom munkásai a vizsgálatok szerint 510 *B. anthracis* 5 µm részecskét/fő lélegez-

tek be 8 óra munka alatt, de inhalációs anthrax nem fordult elő. Az USA hadseregében is végeztek vizsgálatokat *B. subtilis* spórákkal.

Ismert a II. világháború alatt az angolok spórákísérlete Grunard-szigeten, Skóciában, ahol a spórák 36 éven át életben maradtak, 1979–1987 között végezték a dekontaminálást.

2001-ben Washington DC-ben levél nyitásával fertőződtek *B. anthracisszal*. Floridai tapasztalatok szerint a nem kinyitott levél nem okozza a spórák aeroszolizációját. A minimális spóraszám, ami megbetegedést okozhat, 1–3 spóra is lehet. Miután egy levélben anthraxspórákat találtak Hart szenátor irodájában, 17 véres agar lemezt raktak ki az iroda körül, 16 lemezről tudtak *B. anthracist* kimutatni. A dekontamináció technikailag nehéz, szükséges gyakorlattal rendelkezőkkel konzultálni. Vakcináció ajánlott a fertőzött területen dolgozók körében.

Állítólag *B. anthracisszal* végzett „tréfák” esetén is szappannal meg kell mosni a bőrt és a ruhát. Amíg nincs bizonyítva, hogy nem *B. anthracis*ről volt szó, el kell végezni az antibiotikumprofilaxist. *B. anthracis* gyanús levelet jelenteni kell a közegészségügyi szerveknek.

Járulékos kutatások. Rekombináns anthraxvakcina kialakítása, amiből kisebb dózist kell adni. Gyors diagnosztikai vizsgálat anthraxfertőzés korai diagnózisára. Egyszerű állatmodellek az antibiotikumprofilaxis és -kezelés stratégiájának kialakítására.

A környezet spórákkal való fertőződési kockázatának megállapítása levegőszűrők vagy más környezet-tisztító berendezések alkalmazásával. A *B. anthracis* genetikájának és patogenezisének jobb megismerése, a virulencia és immunitás mechanizmusának megismerése, új terápiás és diagnosztikai stratégia kialakítása. A *B. anthracis* genomra vonatkozó új eredmények közlése és a letális oedema toxin kristályos szerkezetének megismerése.

Összefoglalás. A közlemény specifikus ajánlásokat tartalmaz az anthrax diagnózisára, vakcinációra, terápiára, expozíció utáni profilaxisára, a környezet dekontaminációjára és a kutatások irányára.

A szerzők új információkat ismeretnek a 2001. évi anthraxtámadással kapcsolatos kutatásokról. Ismertetik a tüneteket, a laboratóriumi vizsgálatokat, új diagnosztikai lehetőségeket, a vakcináció és a terápia újabb tapasztalatait és ajánlásait, valamint véleményét ismertetnek a környezet dekontaminációjáról.

[Ref.: Az országos Epidemiológiai Központ Járványügyi osztályának nyilvánlata szerint 1931 óta rendelkezünk pontos adatokkal a betegség magyarországi előfordulásáról. Míg a '30-as években 2052, a '40-es években pedig 970 megbetegedés került a nyilvántartásba, addig az '50-es években 501, a '60-as években 175 bejelentés történt, a '70-es években pedig már csak 33 eset fordult elő. 1980–1989 között csupán négy megbetegedést regisztráltak.

Az '50–'70-es években a legjobban fertőzött terület Borsod-Abaúj-Zemplén és Szabolcs-Szatmár-Bereg megye területe volt.

A letalitás a kezdeti időszakban 2–7% között alakult, az utolsó két haláleset 1966, ill. 1976-ban történt. A legutolsó beteg, aki bőranthraxot követően kialakult haemorrhagiás meningitis, apoplexia következtében 1976-ban hunyt el, egy vágóhídi munkás volt (Orv. Hetil. 1978.). A hatvanas évek közepe óta a betegség csak bőranthrax formájában jelentkezett, tüdő- és bélanthrax esetet nem jelentettek.

Az elmúlt 10 évben két alkalommal bukkant fel a betegség hazánkban: 1992-ben Bács-Kiskun megyében, 2000-ben pedig Jász-Nagykun-Szolnok megyében történt 2–2 foglalkozási eredetű bőranthrax megbetegedés. Mindkét alkalommal lépfeneben megbetegedett, de később diagnosztizált szarvasmarhák gondozóinak kezén alakult ki a pokolvar azt követően, hogy az elhullott állatok boncolása és tetemük elhelyezése során a dolgozók nem viseltek védőfelszerelést. A beteges parenterális penicillinterápiában részesültek, a többi exponált dolgozó Doxycyclin/Augmentin kemoprofilaxisban részesült. (Magyarországon a legelőre hajtott állatokat évente oltják lépfene ellen, a fertőzött legelőket – ahol a kórokozó évtizedekig életképes marad – kivonják a mezőgazdasági hasznosításból.)]

Milch Hedda dr.

Diabetológia

A diabetesgondozás értékelése a nyilvántartott betegothonokban. Duffy, U., Craig, M. (Professionnal Nurse Advisor, Argyll and Clyde NHS Board, Ross House, Hawkhead Road, Paisley PA2 7BN, Anglia); Pract. Diab. Int., 2002, 19, 146-148.

A közlemény két szerzője azért állította össze a működési területükhöz tartozó betegothonokban lévő diabeteses betegek gondozásáról szóló beszámolóját, mert egy 1997-es közlés szerint Anglia északi részén lévő betegothonokban 67%-ban egyáltalán nincs semmilyen diabetesgondozás

(Benbow, S. J. és mtsai: Br. Med. J., 1997, 314, 1868-1869.).

36 betegotthon és 3 hospice összesen 1750 ágygal szolgál a területen lévő betegek ellátására. Az ott tartózkodó betegekhez, illetve a szakképzett nővérekhez küldtek a szerzők kérdőívet a diabetezzel kapcsolatosan. A betegek kérdőíve a gondozás formájáról, a vizelet és vér ellenőrzéséről, a diabeteses retinopathia szűréséről, továbbá a lábápolásról, a vérnyomás monitorozásáról és az étkezési ellátásról várt válaszokat. A nővérek részére szolgáló kérdőív összesen 2 kérdéssel foglalkozott: az otthonba került diabeteses betegek kiszűrése, illetve a személyzet hozzáállása (tréning).

A diabetes prevalenciáját a felmérések alapján 6,5%-nak találták, dominált a 2-es típusú diabetes 82 fővel, míg 1-es típusú beteg csak 12 volt, 6 beteg besorolása bizonytalan volt. Az összesen 100 beteg (58 nő és 42 férfi) átlagos életkora 79 év volt, otthononként átlagosan 2,6 diabeteses beteggel lehetett számolni (0–22 között). A betegek többségét (81 beteg) az alapellátás gondozta. Összesen 17 otthonban ellenőrizték a bekerült új betegeket diabetes szempontjából is, de ezekben is mindössze 6 helyen nézték a vércukorszintet a szűrőprogram keretében. Az inzulinózott betegek többségében legalább egyszer évente ellenőrizték a vércukorszintet. A retinopathia irányában történő szűrés 47%-ban történt és a betegek 62%-át látta szakember. A lábápolás nem volt elhanyagolt, 91%-ban végzett kezelést a betegeken szakképzett chiropodista. Rosszabbak az arányok a betegek étkezési gondozásával kapcsolatban, 1 év alatt mindössze 13%-ukkal foglalkozott szakképzett dietetikus. A szakképzett nővérekhez küldött kérdőív válaszaiból az derül ki, hogy a diabetezzel kapcsolatos további képzésre nagy szükség van, ezt a szakmelyzet is igényli, s ezzel az említett és nem mindig megfelelő arányok is javíthatók.

Iványi János dr.

A rossz vércukorkontroll szokatlan oka. Vaidya, B., Cook, R., Roberts, S. H. (Diabetes Team Office, Wansbeck General Hospital, Ashington NE63 9JJ, Anglia): Pract. Diab. Int., 2002, 19, 149.

A nem megfelelő szénhidrátháztartás oka számos lehet, közülük többnyire a betegek felelősek azért, hogy nincsenek egysúlyban.

A jelen rövid közlemény szerzői szokatlan okot találtak 61 éves nőbe-

tegük nem megfelelő kontrolljának hátterében. A beteg háromhetes súlyos hyperglykaemiás tünetek miatt jelentkezett felvételre (a kapilláris vérből meghatározott vércukor többször 20 és 30 mmol/l között volt). A 2-es típusú cukorbetegség 15 éve áll fenn, 7 éve kap a beteg inzulint. Humulin M3 inzulinból HumaPen készülékkel naponta 2 × 36 E-gel elfogadható szénhidrát-anyagcserét lehetett biztosítani, a HbA_{1c}-szint 8% körüli volt. A diabetes mellett hypertonia és elhízás volt még. A beteg felvételekor a vércukorszint 25 mmol/l, a HbA_{1c}-szint 12% volt. Nem volt heveny anyagcsere-kisiklásra utaló egyéb jel, infekció tüneteit sem találták. Intravénás inzulininfúzióval a rendkívül magas vércukorszintet igen gyorsan rendezték, közben tájékoztatták arról is, hogy a beteg injekciós készsége megfelelő, diétásan sincs különösebb probléma. A korábbi adag minimális emelésével, 2 × 42 E inzulin adásával bocsátották haza jó általános állapotban.

Ez a megfelelő állapot azonban nem tartott sokáig, napi inzulinadagját jelentősen kellett növelni (reggel 52, délután 56 E). Ezzel az emelt inzulinmennyiséggel sem tudták ambuláns módon a jó szénhidrát-anyagcsere állapotot biztosítani, ezért újabb kórházi felvétel történt. A felvételi vércukorszint 30 mmol/l, a HbA_{1c}-szint 16% volt. Az intézetben további emelésre volt szükség, s a megemelt reggeli 75 E és a délutáni 80 E inzulin mellé még 2 × 500 mg metformin adására is szükség volt. Ennek ellenére a vércukorszint tartósan 20 mmol/l feletti szinten mozgott. Ekkor ismét intravénás infúziós adagoláshoz folyamodtak, s a 2–3 E/óra inzulinlinal igen gyorsan 10 mmol/l alá tudták csökkenteni a vércukorszintet. Subcutan inzulinadást kezdtek, de a vércukorszint ismét gyorsan emelkedni kezdett. Felvetődött, hogy talán mégis injekciós technika okozza a nem megfelelő vércukorszint biztosítását, s erre a gyanút az a megfigyelés adta, hogy a nővér által más készülékkel beadott inzulinból a beteg által használt mennyiségnél jóval kevesebbre volt szükség. Kiderült végül, hogy a beteg penkészülléke romlott el, és intermittálisan nem tökéletesen adagolta az inzulint. Új pent adva ismételten elég lett napi 35 + 25 E inzulin, és a metformin adását is abba lehetett hagyni.

Az eset legfőbb tanulsága az, hogy a penkészülléket is időnként át kell vizsgálni, s így hamarabb rá lehet jönni a megmagyarázhatatlan hibákra.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

A mellkasi folyadékából kimutatható interleukin 1 α , IL-6 és a tumornekrózis faktor diagnosztikus jelentősége. Xirouchaki, N. és mtsai (különlenyomat: Sifakas, N. M. Department of Thoracic Medicine, Medical School University Crete, Heraklion, 71110, Crete, Görögország): Chest, 2002, 121, 815-820.

A mellhártya gyulladása esetén a vascularis permeabilitás növekedése miatt alakul ki mellkasi folyadék (mf). Az mf okának megállapítása nehéz, és bár az etiológia meghatározására számos egyszerű laboratóriumi vizsgálatot végeznek, ezek alapján definitív diagnózist csak ritkán lehet felállítani. Ezért a kórisme gyakran csak klinikai bizonyítékokon alapulhat. Fertőzés, gyulladás, immunológiai változás esetén egyes sejtek választ citokineket termelnek, amelyek általában a sejtfelszínen fejtik ki hatásukat, bár néhányszor direkt membránhatást is leírtak. Citokintermelő sejteket, illetve citokineket találtak empyemában, malignus és tbc-s eredetű mf-ban.

Az IL-1 α immunoregulátor citokin, amely a T-sejteket aktiválja. Tbc-s és malignus eredetű mf-ban felszaporodik. A TNF- α proinflammatorikus citokin, amely az immunsejtek növekedését és differenciálódását szabályozza. Emelkedett fertőzőes és malignus eredetű mf-ban. Az IL-6 szabályozza a B- és T-sejt-funkciót, és hatásosan befolyásolja az akut fázis fehérje termelést. Emelkedett malignus eredetű mf esetében. Csupán az adenosin deamináz aktivitás bizonyult tbc-s mf diagnózisában hasznosnak olyan területeken, ahol a tbc prevalenciája magas.

A szerzők az IL-1 α , IL-6 és TNF- α pleurális és szérumszintjét vizsgálták malignus, tbc-s és parapneumoniás mf esetében, továbbá tanulmányozták ezek szerepét a differenciáldiagnózisban, illetve a pleurális betegségek patogenezisében. 57 beteg első sikeres mellkascsapolása során nyert punctatumból és a szérumból szokásos biokémiai, mikrobiológiai vizsgálatokat végeztek, elvégezték továbbá a citokinek meghatározását is. A hagyományos vizsgálatok szerint 40 betegnél találtak exsudátumot (malignoma, tbc, pneumonia), 17-nél transsudátumot (congestív szívbetegség). Megállapították, hogy exsudátum esetén az mf-ban és a szérumban egyaránt szignifikánsan magasabb citokinszint található, mint a

transsudátumban. Ez nagy jelentőségű lehet az exsudátum és transsudátum elkülönítésében, de feltétlenül szükséges még ezt az észlelést nagyobb beteganyagban is vizsgálni. A három különböző etiológiájú exsudátum citokinvizsgálatainak részletes eredményei alapján megállapítják, hogy a mf-ban és a szérumban mért IL-6 mennyisége, illetve a szérumban és mf-ben mért mennyiségének aránya szignifikánsan magasabb exsudátumban, mint transsudátumban. Az IL-6 szignifikánsan több tbc-fennállásakor, mint malignus vagy parapneumoniás mf-esetben. Nem találtak jelentős különbséget azonban a vizsgált mf-ok eredete és a mf-IL-1 α - és TNF- α -szintje között.

Összefoglalva, úgy látják, hogy exsudátum fennállása esetén mindhárom vizsgált citokin szintje magasabb, mint transsudátumban, de csak az IL-6 meghatározás alkalmas az exsudátum és transsudátum elkülönítésére. Az IL-6 hasznos markere lehet a 3 leggyakrabban előforduló (malignus, tbc-s, parapneumoniás) mf-körismézésének.

Károlyi Alice dr.

Endokrinológia

A prolactint elválasztó hypophysisadenomák sebészi kezelése: korai és hosszú távú eredmények. Losa, M. és mtsai (Dept. of Neurosurg., Istituto Scientifico San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano, Olaszország); J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 3180-3186.

A prolactint elválasztó hypophysisadenomák szokásos kezelése dopaminagonistákból áll, a sebészi beavatkozásra általában ritkábban kerül sor. A milánói szerzők tízéves műtött beteganyagukat elemzik abból a szempontból, hogy a műtési beavatkozás mennyiben előnyös a betegek számára és végleges megoldást jelent-e.

1990–1999 között a munkacsoport 2 azonos tagja végezte transphenoidalis behatolásból az adenomák eltávolítását. A műtét idején a betegek életkora $29,7 \pm 0,9$ év volt. 59 betegnek microadenomája volt, a maradék 50,8%-nak macroadenomája, amelyből 20% intrasellaris és 30,8% extracelluláris elhelyezkedésű volt. MRI-vizsgálat segítségével a betegek 15%-ában találtak a sinus cavernosus tumoros érintettségét. A műtét előtt a betegek $1/4$ -e nem részesült gyógyszerkezelésben, míg 74,2% dopaminerg szereket már szedett.

A 120 beteg végzett műtétet javallatát az alkalmazott gyógyszerek hatástalansága, velük intoleranciája, továbbá a beteg inkább műtétre való hozzáállása, valamint a macroadenomák tekintetében diagnosztikus bizonytalanság, a gyógyszeres kezelésre való nem teljes tünetmentesség és néhány esetben a tumor apoplexiája képezte.

A műtét után 77 betegnek (64,2%) normalizálódott a magas prolactinszintje. Összehasonlítva a gyógyult és nem gyógyult eseteket, a korai sebészi eredmények nem kielégítő voltát a betegek idősebb életkorával, a nagyon magas prolactinszinttel, a jelentősen megnagyobbodott tumorátmérővel, a nem csak intrasellaris lokalizációval és a sinus cavernosus inváziójával magyarázták elsősorban.

A nyomon követés bő négyéves volt, ez idő alatt a 72 gyógyultnak minősített betegből 13-ban (16,9%) alakult ki ismét hyperprolactinaemia, az 5 éves betegségmentes túlélés 75,9%-nak bizonyult. Az irodalom adatai szerint a szerzők által tapasztalt kiújulási arány jónak mondható, jóval magasabb arányok is vannak. Perioperatív mortalitás nem volt, összesen 6 betegnek voltak a műtét után problémái (neurológiai károsodás, diabetes insipidus, átmeneti látásromlás, mélyvénás thrombosis, tamponádot igénylő orrvérzés, mucocoele és vesekolika). A transphenoidalis behatolás definitív terápiát jelent a prolactint termelő hypophysisadenomák esetében, mégpedig azokban, amelyek sellán belüli elhelyezkedésűek.

Iványi János dr.

Érbetegségek

Középkorú asszony visszatérő haematemesisel. Hung, L. C. t. és mtsai (Dept. of Med. and Therapeut., Prince of Wales Hosp., The Chinese Univ. of Hong Kong, Hong Kong SAR, Kína); Lancet, 2002, 360, 778.

Egy 48 éves asszony diagnosztikai problémákat felvető kórajzát ismertetik a Hong Kong-i szerzők. Az asszony sürgősségi osztályukon jelentkezett kb. 300 ml friss vér hányása miatt. Hypovolaemiás shock állapotát transzfúzióval és folyadékpótlással rendezték. Kivizsgálása során – beleértve a felső tápcsatorna endoszkópos átnézését is – a haematemesisit Mallory-Weiss-szindrómának tartották. A kórelőzményben 20 évvel korábban a rablótámadás kapcsán történt ha-

si megkéselésről volt adat, akkor jobb oldali nephrectomiát és részleges jobb hepatectomiát végeztek. Évtizedeken keresztül semmiféle panasa nem volt, a jelenlegi vizsgálata során sem találtak sem a máj-, sem a vese kóros működésére utaló adatot. 4 héttel később a beteg hasonló panaszokkal jelentkezett, ekkor korábbi kivizsgálását kiegészítve a talált néhány oesophagusvarix miatt endoszkópos leköltést történt.

Nem sokkal később az asszonynak végtagödémája és ascitese fejlődött ki, ekkor további részletes vizsgálatra került sor. Máj- és veseműködését ismételt rendben találták, de a szérumban szintje jelentősen csökkent volt (25 g/l). Hasi ultrahangvizsgálattal a jobb portalis vénát tágultnak találták aneurysmaképződéssel. Doppler-ultrahangvizsgálat tisztázta a megbetegedés okát, ez az évtizedekkel korábbi haszúrás következtében kialakult *hepaticus arteriportalis fistula* volt. Hepaticus angiogram a jobb arteria hepatica teljes elzáródását mutatta. A fistula elzárását embolisációval oldották meg. Utána a beteg teljesen rendbejött.

Arteriportalis májfistula a májat ért trauma következtében jöhet létre elsősorban, ritkán májbiopszia is okozhatja, de a májartéria aneurysmájának spontán ruptúrája is előidézheti. Ezek a fistulák kb. 25%-ban nem okoznak semmiféle panaszt, olykor véletlenül bukkannak rájuk. A szerzők az általuk áttanulmányozott irodalom figyelembevételével is konzervatív kezelés mellett foglalnak állást, kivétel csak a saját betegükhöz hasonló visszatérő és a keringést megrendítő vérzések esetében van, a szerzők ezt angiográfia segítségével elvégzett embolisációval oldották meg.

Iványi János dr.

Hematológia

A módosított nemzetközi prognosztikai index előre jelezheti a lokalizált extranodális B-sejtes marginális zóna és B-sejtes diffúz nagysejtes limfomájának primer intestinalis lymphoma kimenetelét. Cortelazzo és mtsai (Divisione di Ematologia, Ospedale Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo, Olaszország); Brit. J. Haematol., 2002, 118, 218-228.

A gastrointestinalis traktus (GI) a leggyakoribb helye az extranodális non-Hodgkin-lymphomáknak (NHL),

s a gyomor NHL-ja gyakoribb, mint az intestinalis NHL. A primer intestinalis NHL fiatalabb korban lép fel, kevésbé lokalizált, és inkább agresszív szövettani típusú, különösen a diffúz nagy B-sejtes típus (DLCL). A másik gyakori szövettani típus a bél extranodális marginalis zóna B-sejtes lymphoma (MZL), mely alacsony malignitásfokú lymphoma. Az MZL, ha a gyomorban lép fel, kedvezőbb kimenetelű, mint a DLCL és *Helicobacter pylori*- (H. P.-) infekcióval kapcsolatos. A primer intestinalis lymphoma kezelése ellentmondásos. A sebészetnek jelentős szerepe van a betegség helyi kontrollálásában és a vele kapcsolatos bélszűkület, vérzés és perforáció ellátásában. Sok esetben sebészetileg megoldható a betegség, de más esetekben kemoterápia és/vagy radioterápia is szükséges. A további lépések gyakran vita tárgyát képezik.

A nemzetközi prognosztikai index (IPI) hasznos segítséget nyújt azon faktorok meghatározásával, amelyek befolyásolják a prognózist, s hasznos lehet egységes terápiás eljárások alkalmazását illetően is. A szerzők az IPI módosított változatát (MIPI) használták a kétféle szövettani altípusú (DLCL, MZL) extranodális gastrointestinalis lymphomák vizsgálatában. A betegek 1982 és 2000 közötti időszakból származnak, s 287 egymás után előforduló esetet jelentettek 16 intézetből. Az eredeti szövettani készítmények közül 161 beteg volt alkalmas vizsgálatra, s a WHO-osztályozás szerint jellemezték a mintákat. Burkitt-féle anaplasticus nagysejtes, mantle sejtes, perifériás T-sejtes lymphoma és más nem besorolható típus mellett 122 beteg anyagát (76%) dolgozták fel e munkában. Kis malignitású MZL és DLCL tartozott ide. Azért bizonyult alkalmasnak e csoport, mert nagy volt az esetszám, és nagyobb volt a klinikai diagnosztikai és terápiás homogenitásuk. Az ismert stádiumbeosztásokat, diagnosztikus módszereket alkalmazták. Bulky-betegségről akkor beszéltek, ha a tumormassza 10 cm vagy annál is nagyobb átmérőjű volt. A testsúlycsökkenést nem tekintették B-tünetnek, hiszen a betegség lokalizációjából adódó étvágytalanság és fájdalom következményének volt tekinthető. A klinikai stádiumbeosztásra az Ann Arbor stádiumbeosztás Luganoban módosított formáját alkalmazták (Rohatiner, 1994.). *I. stádium:* a lymphoma csak a gastrointestinalis (GI) rendszerre korlátozódik egy vagy több, de nem összefüggő laesio formájában. *II. stádium:* a lymphoma kiterjedése során érinti a lokális (paraintestinalis): III vagy a distalis (coeli-

calis vagy retroperitonealis): II2 nyirokcsomókat vagy a serosa felé penetrálva a környező szerveket involválja: IIE. Végül a *IV. stádiumban* disszeminált extranodális vagy supradiaphragmaticus nodalis érintettség is van. A tanulmány ezeket a formákat azonban kizárta.

A kezelés a hosszú időintervallum miatt változó volt, de dominált a sebészeti beavatkozás, ezt gyakran követte observatio, majd kemo-, radio- és kombinált terápia. A bekövetkezett választ komplett remisszióknak (CR) tartották, akkor volt, ha a betegség klinikai és radiológiai jelei eltűntek, s megszűntek a betegséggel kapcsolatos tünetek és normalizálódtak a kóros laboratóriumi tesztek, minimálisan négy hét időtartamig. Parciális volt a remisszió (PR), ha a tumortömeg méretének csökkenése legalább 50%-os volt. Ha nem történt változás, akkor nem reagáló volt a betegség (NR), s ilyen esetekben gyakori volt a hamarosan bekövetkező halál. Progresszív betegségről (PD) beszéltek, ha a terápia végén 50%-kal nagyobbá vált a tumor vagy új laesiók léptek fel. Ha a betegek nem kerültek CR-ba a kezelés végén, akkor a kezelés kudarcáról beszéltek. Eredményesen befejezett kezelés után a beteget 3–4 havonként ellenőrizték az első két évig, majd 6–12 havonként a későbbiekben. A kiértékelés végpontjai: CR-arány, teljes túlélés (OS), eseménymentes túlélés (EFS), betegségmentes túlélés (DFS). Kaplan&Maier ismert módszerét (life table) alkalmazták. A klinikai adatok közül a betegek életkora, neme, a szövettani alcsoport, az IPI kockázati osztálya, a B-tünetek, a bulky-betegség, az anatómiai érintettség került feldolgozásra, s az involvált területek számát vették figyelembe. Az IPI módosítását az jelentette, hogy az eredeti Ann Arbor II. stádiumát behelyettesítették a fent idézett GI-NHL Lugano stádiumbeosztási rendszerébe. Miután a nagy rizikójú betegek (≥ 3 rizikófaktor) száma kevés volt, a különböző IPI-indexű alcsoportokat csoportosították (alacsony, 0–1 rizikófaktorúak, versus más IPI-alcsoportúak). Egyéb módszerek: kétmintás logrank teszt, Cox regressziós modell volt, s valamennyi analízist az ún. Intercooled stata 4.0 statisztikai csomag (Stata Corporation, TX USA) segítségével végeztették.

A 122 lokalizált primer intestinalis lymphomából a MZL-ben szenvedők száma 35, a DLCL szövettani altípusúaké 87 volt. 49 beteget monoterápiával, míg 72-t kombinált kemo- és radioterápiával kezeltek, melyben benne volt a sebészeti beavatkozás is,

melyet rövid tartalmú kemoterápia követett. 65 DLCL szövettanú (75%) és 22 MZL hisztológiájú (65%) beteg került CR-ba. A DLCL csoportban a medián követési idő 42 hónap (6–163 hónap), az ötéves OS és EFS 68 és 50% volt, míg az MZL csoportban az OS 65 és az EFS 26% volt. Az ötéves OS a MIPI szerint 86% volt a DLCL csoportban, míg az MZL csoportban 87% a 0–1 rizikócsoportokban, míg a > 1 rizikócsoportban 50%-nak és 32%-nak adódott. Ez szignifikáns különbséget jelentett. Hasonló eredményeket találtak az EFS tekintetében is. A Cox regressziós analízis csak a független jósértékű rövidebb EFS esetében mutatott kedvezőtlen MIPI-t.

Ez a retrospektív tanulmány arra mutat rá, hogy a stádiumot figyelembe vevő MIPI alkalmas prognosztikai jelzője a primer intestinalis lymphomának (PIL), mind az alacsony malignitású MZL-ben, mind a DLCL csoportban, s így alkalmas eszköze lehet a nagyobb kockázatú betegek meghatározásának.

Kiss Attila dr.

Villosus lymphocytás léplymphoma regressziója hepatitis C-vírusfertőzés terápiaja után. Hermine, O. és mtsai (Service d'Hématologie, Hôpital Necker, 149-161 rue de Sèvres, 75743 Paris CEDEX 15, Franciaország): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 89-94.

A non-A és non-B hepatitis legfontosabb etiológiai ágense a hepatitis-vírus. Különböző epidemiológiai vizsgálatok szerint szerepe van a különféle B-sejtes lymphoproliferatív betegségek patogenezisében. HCV, HCV-RNS-ellenes antitesteket igen sok II. típusú cryoglobulinaemiában találtak, amire a klonális B-sejtek expanziója jellemző és alacsony vagy nagy malignitású non-Hodgkin-lymphomában nyilvánul meg. Többen már közölték krónikus HCV-infekció nagyfokú prevalenciáját B-sejtes NHL-ban. HCV-infekció leggyakrabban lymphoplasmocytoid lymphomában vagy immunocytomában fordul elő, amire a csontvelő kis B-sejtes (MB) és a nyirokcsomók és plasmasejtes infiltrációja jellemző. HCV-infekcióban emellett a nyirokcsomók marginális zóna lymphomái is előfordulnak, és a fertőzéssel kapcsolatban diffúz primer hepatosplenomegaliás nagy B-sejtes lymphomákat is közöltek. Igaz viszont az is, hogy különböző epidemiológiai vizsgálatok ezt nem igazolták.

A villosus lymphocytás léplymphoma krónikus B-sejtes lymphoproliferatív betegség lépnyaggyobbodással,

és villosus B-sejtek klonális expanziójával a vérben. A B-sejtek valószínűleg a lép marginális zónájából származnak. Lefolyása indolens, a splenomaglia progressziója és a tumoros B-sejtek felszaporodása a perifériás vérben lassú.

Mivel egy esetben IFN-kezelésre regresszió következett be, és mert több vizsgálat arra utal, hogy a marginális zóna lymphoma és a lép lymphomái HCV-infekcióval kapcsolatosak, arra kerestek választ, hogy a HCV-infekciónak van-e valamilyen szerepe a villosus lymphocytás lép-lymphoma keletkezésében. Mivel nincs közvetlen bizonyíték, hogy az IFN α -terápia ebben az altípusban hatékony, ezért a vírusellenes terápia effektusát is megvizsgálták a kórkép lefolyásában, mégpedig olyan betegekben, akik HCV-sal fertőződtek, ill. HCV negatív esetekben is.

A 9 beteg típusos klinikai, hematológiai és immunológiai leletek alapján sorolták a pozitív csoportba. A B-sejtek IgM, CD19, CD20 és DBA44 expressziója pozitívnak bizonyult, a CD15 viszont negatív volt. Emellett mérsékelt fokú anaemia és thrombocytopenia volt kimutatható monoklonális immunglobulinkomponenssel. HCV elleni antitesteket két specifikus harmadik generációs immunoassay-vel mutattak ki, kiegészítve reumatoid faktor (RF) és fehérje-ELFO vizsgálattal. A szérum HCV-RNS meghatározása reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) történt. Az antivirális terápia 3 millió IU rekombináns IFN α -2b-vel történt heti három alkalommal 6 hónapon át. Akikben ez akár részlegesen is hatásosnak bizonyult, a kezelést egy évig vagy tovább is folytatták, míg teljes javulás, ill. gyógyulás be nem következett. Azok a HCV-fertőzésben szenvedő betegek, akik a terápiára nem reagáltak, az IFN α -n kívül még napi 1000-2000 mg ribavirint is kaptak. A terápiás effektust háromhavonként vizsgálták, klinikailag, UH-vizsgálattal, teljes vérvizsgálattal és a HCV-RNS kvantitatív elemzésével.

A komplett hematológiai válaszreakció kritériumai: a lép nagyságának csökkenése, a thrombocytaszám 100 000/ μ l vagy több, az absz. neutrophil leukocytá szám meghaladja az 1000/ μ l-t, a hgb pedig transzfúzió nélkül legalább 10 g/dl. Részleges reakció kritériumai: a lép nagyságának 50%-os csökkenése és a hematológiai paraméterek legalább 50%-kal haladják meg az alapértéket. A relapsus definíciója: a perifériás vérben a villosus lymphocyták megszaporodtak, a splenomegalia fokozódott a kezdeti parciális vagy komplett reakciót kö-

vetően. Az ellenőrzést az IFN-terápia befejezése után minden harmadik hónapban elvégezték.

A 9 beteg átlagos életkora 55 év, közülük öt eddig semmilyen kezelésben nem részesült, kettőnek a lépét eltávolították, közülük az egyik kemoterápiában részesült. Összesen 6 betegnél kryoglobulinaemia klinikai tünetei mutatkoztak, purpura, ízületi fájdalom, perifériás neuropathia és veseelváltozás formájában. Mind-egyikben kimutatták az RF-t és a cryoglobulinaemiát. Az antivirális terápia hatására mind a 9 betegben negatív lett a HCV RT-PCR, 7 betegnél továbbra is megállapítható volt a vírusellenes válasz, viszont a HCV RT-PCR negatív lett 3-6 hónapos IFN-terápia után. Mindegyikükben csökkent a folyamat progressziója a lép mérete és a villosus lymphocyták száma, a javulás tehát folyamatos volt, hiszen az RT-PCR negatív lett. Hat hónap múlva két esetben ugyan még ki lehetett nyomokban mutatni HCV-RNS-t, klinikai tünetek nélkül. Ilyenkor ribavirinnel kiegészítve az IFN α -terápiát, HCV-RNS-t később nem sikerült kimutatni, a klinikai és hematológiai remisszió pedig teljes volt. Másik esetben ahol a HCV RT-PCR negatív lett, a kóros lymphocyták a vérből eltűntek, a vérkép normalizálódott, a lép nagysága viszont csak 50%-kal csökkent, változatlanul tapintani lehetett.

Átlagosan 27 hónap elteltével 6 beteg változatlanul komplett hematológiai remisszióban van neg. HCV RNS-sel együtt, egyikükben ez parciálisnak bizonyult, egy pedig visszasett kimutatható HCV RNS-sel. Vírusellenes terápia és nyomokban talált HCV RNS után, perzisztáló cryoglobulinaemia és RF ellenére, a cryoglobulinaemia klinikai tünetei minden betegben megszűntek.

A HCV negatív betegek tünetei hasonlóak voltak a HCV pozitívakéhoz, kivéve a cryoglobulinaemiát. A hét beteg közül egyik sem reagált IFN-ra, a lép nagysága és a villosus lymphocyták száma 6 hónapos IFN-terápia ellenére változatlan maradt, sőt az egyiknél a folyamat súlyosbodott, ezért IFN α további adását meg kellett szüntetni. A különbség ilyenkor a HCV pozitív és HCV negatív betegek között statisztikailag szignifikáns.

Mindebből arra lehet következtetni, hogy a gyomor lymphomájának keletkezésében a *Helicobacter pylori*-nak patogén szerepe van, ideszámítva a MALT-lymphomát és a marginális zóna lymphoma más altípusát, ami a nyálkahártya marginális B-sejtjeiből indul ki, és sikeres antibakteriális terápia után regrediál. A HCV-nek direkt onkogén effektusa van a B-sejtek lipopro-

teinreceptoraira a CD81 receptorokkal egyiütt.

Epidemiológiai vizsgálatok a lép lymphomájában mindenképpen indokoltak, többek közt alacsony malignitású B-sejtes NHL-kban. A terápiás effektus biztos megítélésére azonban nagyobb számú beteg vizsgálatára van szükség.

Bán András dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Haemophilus influenzae B típus (Hib). Schnauffer, M., Hassler, D., Braun, R. (Bretten, Kraichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschrft., 2002, 127, 1449.

A *Haemophilus influenzae* B típusa (Hib) a védőoltások bevezetése előtt Németországban mintegy 4000 megbetegedést okozott, a fele meningitisben manifesztálódott, mintegy 5%-os letalitással. Ötéves kor előtt a leggyakoribb bakteriális meningitis okozó volt. Az epiglottitis lényegesen ritkább volt, de letalitása ötszöröse volt a meningitisének. Azokban az országokban, ahol a védőoltást korán bevezették, mint Izlandon vagy Finnországban, 1992 óta nem észlelnek 5 éven aluliak körében Hib-fertőzést.

A *H. influenzae* Gram-negatív Haem-in-s NAD-dependens mikroba. A 6 tok típus közül gyakorlatilag csak a „B” okoz invazív fertőzést. A védőoltás lényege, hogy a tok-polysaccharidát fehérjéhez konjugálják. A forgalomban lévő nagyszámú vakcina mono- vagy polivalens. Védőoltást háromhónapostól hatéves korig végeznek Németországban. Az egyik leggyakrabban használt séma négyhetes intervallumokban 3 oltás és emlékeztető adag 12-15 hónapos korban. A vakcina jól tolerálható, esetleg lokális bőrpír, ödéma jelentkezik.

[Ref.: A tiszta polisaccharid thymusindependens antigén csak az érett B-sejteket aktiválja. Ezért 18 hónapos kor alatt gyakorlatilag nem immunizál és ötéves korig immunológiai memória sem alakul ki. Ezért szükséges proteinhez konjugálni. A nálunk bevezetett Hib-vakcina a tok polisaccharidát tetanusztoxidhoz konjugáltan tartalmazza és a 2. élethónapban vakcinálunk.]

Kétyi Iván dr.

A kanyaró. Hassler, D., Braun, R. és Kimmig, P. (Kraichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1568.

A kanyaró klasszikus gyermekbetegség. A fejlődő országokban a gyermekek 50%-a két éves korig átesik rajta, míg ez az arány öt éves korig eléri a 100%-ot. Hála a védőoltás 1963-as bevezetésének, a kanyaró Németországban rendkívül ritka lett, de újabbban a védőoltások végrehajtásának hiányosságai miatt ismét nagy járványok kitörésével kell számolni.

A kanyaróvakcina élő, attenuált vírust tartalmaz, így az oltottak mintegy 5%-ában, elsősorban az immundefekcióval rendelkezők körében fellép az ún. oltási kanyaró lázzal, enyhén manifesztálódó exanthemákkal és conjunctivitisszel. Súlyosabb komplikáció sem a monoalens, sem a kombinált oltóanyagánál nem fordul elő.

Oltóanyagok. A Mérieux-vakcina 1000 GKID₅₀ attenuált Schwarz törzset tartalmaz, nyomokban neomycint, humánalbumint, fenolvöröset stb. A kombinált MMR vakcina 1000 GKID₅₀ attenuált kanyaróvírust (More törzs), kombinálva 20 000 GKID₅₀ attenuált mumps- és 1000 GKID₅₀ attenuált rubeolavírust tartalmaz. Vanak más kombinációk is forgalomban.

Védőoltani szükséges minden kisgyermeket és minden nem oltott fiatalt és felnőttet is. A járványos előfordulás kivédéséhez a lakosság 95%-ának kell védettnek lennie. Szükséges egy revakcinálás is ennek eléréséhez. Terhesek vakcinálása kerülendő, és egy feltételezett kanyarófertőzést követő 3 napon belül célszerű a védőoltás elvégzése.

Gyermekek MMR oltását célszerű a 12. és 14. hónapos korban im vagy sc elvégezni. A 2. oltásra bármely későbbi időpont alkalmas, de legalább 4 héttel az MMR vakcinát követően ajánlatos. Ez vonatkozik minden más élő vírust tartalmazó vakcinára is.

A mellékhatások jelentéktelenek – a kanyaróra visszavezethetően láz, conjunctivitis fordul elő. Az MMR esetén a rubeola komponensre arthralgia észlelhető, ritkán arthritis – de ez inkább idősebb korban fordul elő. Kontraindikáció akut fertőző betegség, ill. annak rekonvaleszcenciája és immundeficiens állapotok.

[Ref.: *Mint ismeretes, Magyarországon MMR-rel oltunk 15 hónapos korban és 11 éves korban revakcinálunk.*]

Kétyi Iván dr.

A kanyaró visszatér. Hassler, D., Braun, R. és Kimmig, P. (Kreichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1567.

Jelenleg Olaszországban zajlik egy kanyarójárvány, mely eddig három

halálos áldozatot követelt, és számos súlyos lefolyású encephalitis esetet regisztráltak. Hasonló, nem ennyire súlyos járvány az elmúlt évben Németországban is lezajlott. Mindez jelzi, hogy a védőoltási ráta riasztó csökkenése következtében nagy járványok kitörése várható.

A kanyaróvírus a morbillivírus genusba és a paramyxovírus családba tartozó negatív RNS genommal, lipidburokkal rendelkező, kb. 100–250 nm átmérőjű vírus. A genom mintegy 15 000 nukleotidot tartalmaz. A lipidburok következtében detergentekre, ill. más fertőtlenítő szerekre érzékeny.

A kanyaró cseppfertőzéssel terjed, a fertőzést követő 10–12 nap múlva megjelennek a prodromális hurutos tünetek lázzal. A 11. napon jelenik meg a jellegzetes enanthema, a Koplik-folt, majd emelkedő lázzal a maculo-papulosus exanthemák a fejen, majd törzson, végül a végtagokon. Splenomegalia gyakori, pseudoappendicitis sem ritka. Komplikációi közül 5–10%-ban bakteriális otitis media, 1–6%-ban óriássejtes vírus-pneumonia vagy szekunder bakteriális pneumonia lép fel. Tartani kell az 1:1000 valószínűséggel fellépő encephalitistól, melynek letalitása ma is 15%. Visszamaradó bénulásokat az esetek 25%-ában figyeltek meg. Végül 1:100 000 eséllyel felléphet a mindig letális szubakut sclerotizáló panencephalitis.

A diagnózis klinikai alapon könnyen felállítható, antivirális terápia nem áll rendelkezésünkre, csak a szekunder bakteriális fertőzések antibiotikus kezelésére van mód.

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

A renin-angiotenzin rendszer blokkja krónikus hemodialízisben részesülő betegekben növeli a hyperkalaemia kockázatát. Knoll, G. A. és mtsai (Division of Nephrology, Ottawa Hospital, General Campus, Ottawa, Kanada): Am. J. Med., 2002, 112, 110–114.

Az ACE-gátló-szerek és angiotenzin-receptor-blokkolók hyperkalaemiát (HK) kiváltó hatása terminális vesebetegségben szenvedő, nem dializált betegekben jól ismert. A kálium dialízissel eltávolítható, az így kezelt betegekben mégis előfordul súlyos, olykor fatális HK. Dializált betegekben HK-t idézhet elő pl. éhezés, hypergly-

kaemia, béta-receptorblokkoló, digoxinmérgezés.

A HK gyakorisága nem ismert ACE-gátló, vagy angiotenzinreceptor-blokkoló terápia során. Kialakulását minimális reziduális veseműködés mellett adaptatív mechanizmusok gátolják. Utóbbiak közül fontos a szérumban aldosteronkoncentrációjának emelkedése. Az aldosteron nemcsak a káliumkiválasztást növeli, hanem az intestinalis excretiót és a sejtek káliumfelvételét is. Utóbbiak magyarázzák, hogy nephrectomizált dializált betegben káliumterhelés hatására sem alakul ki HK. A kálium intestinalis kiválasztása mineralocorticoidokkal növelhető. Más vizsgálatok a kálium vastagbélben történő szekrécióját az angiotenzin II-receptorok túlműködésével és nem az aldosteron hatásával magyarázzák.

A szerzők 278, hetente háromszor dializált beteget vontak be a 6 hónapig tartó prospektív vizsgálatba. Kérdőívvel tájékoztatták az ACE-blokkoló és egyéb gyógyszerek szedéséről. A csoporton belül különbséget tettek az anuriás és reziduális vizeletürítéssel rendelkező betegek között. A vizsgálat kezdetén, majd havonta egyszer mérték a szérumban káliumszintet. HK-nak tekintették a kezdeti 5,5 μmol/l vagy magasabb, súlyos HK-nak a 6,0 μmol/l feletti koncentrációt. A táplálék káliumtartalmát 60 mmol/nap mennyiségben szabták meg, de ennek betartását csak kórházi tartózkodás alatt tudták ellenőrizni.

A vizsgálatot 251 esetben fejezték be. Közülük 71 beteg részesült ACE-blokkoló kezelésben, 180 nem. Az ACE-gátlók közül legtöbben enalapril (73%), a többi beteg losartant, fosinopril, captopril szedett. Az ACE-gátló szert kapók fiatalabbak voltak, mint a nem szedők, az antidiabetikus és egyéb gyógyszerek alkalmazásában a két csoport között nem volt különbség. Az 1977 beteghónap követési idő alatt 367 alkalommal észleltek HK-t, vagyis 100 beteghónap során 20 esetben.

Az ACE-gátló terápiaiban részesülő HK kockázata kétszerese volt a szert nem szedőkének. Az anuria mindkét csoportban gyakrabban járt HK-val. A kapcsolatot kifejezettebb volt az ACE-blokkolót kapó betegekben, valószínűleg a szer intestinalis káliumszekréciót gátló hatása következtében. Egyéb gyógyszerek és a HK előfordulása között nem találtak összefüggést.

A dialízisre szoruló betegek 40%-a szorul ACE-blokkoló kezelésre, s e gyógyszerek alkalmazásának növekvő gyakoriságára lehet számítani. A szer-

zők havonta egyszer végeztek székumkálium-mérést, ezért valószínű, hogy a HK előfordulása a valóságban gyakoribb. Hangsúlyozzák továbbá az étrendi előírások pontosabb követését azokban az esetekben, akiknél ismételt fordult elő HK, ill. az ACE-gátló helyett más antihypertensív szer alkalmazását és a székumkálium-koncentráció gyakoribb ellenőrzését.

Holländer Erzsébet dr.

Neurológia

Állandósult féloldali fejfájás: hatásos indometacinkezelés a háttérben malignus eredet mellett.

Eross, E. J., Swanson, J. W., Dodick, D. W. (Dept. of Neurol., Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA): Headache, 2002, 42, 527-529.

Ugyanennek a folyóiratnak korábbi számaiban (1983. és 1995.) két közlemény is foglalkozik olyan esetközleméssel, amelyben nem metastatizáló tüdődaganat azonos oldalán fejfájás jelentkezett, még mielőtt a tumort diagnosztizálták volna. A fájdalom leginkább a fület, az állkapcsot és a temporális régiót érinti.

A Mayo Klinika szerzői esetközleményben annyiban tér el az előzőekben említettektől, hogy saját betegük féloldali tartós fejfájását a tumor diagnosztizálása előtt és után eredményesen tudták indometacinnal befolyásolni.

61 éves dohányos férfiről van szó, akinek intézeti felvétele előtt 6 hónappal kezdődött állandó, órától napokig tartó jobb oldali fejfájása autonóm tünetek nélkül. A fájdalom maximálisan a temporális és a homlok-tájékra lokalizálódott, a fül kimaradt belőle. Nem volt különösebb koponyai érzékenysége, látásváltozása vagy arthralgiás megnyilvánulása. A panaszokat opioidokkal és nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel próbálták befolyásolni – eredménytelenül. Ekkor tértek rá napi 3×50 mg indometacin adására, amely igen jól szüntette a fájdalmakat.

A kivizsgálás során 33 mm/órás vvt.-süllyedést találtak, s mivel a betegnek kezdetben a fejről és nyakról készített MRI-vizsgálata eltérést nem mutatott, a mellkas CT-vizsgálatát végezték. Ezt indokolta a beteg súlyvesztése, köhögése és haemoptoe-ja. A CT-vizsgálat a jobb hilusban 2,5 cm-es masszát fedett fel, az ebből készült biopszia eredménye adenocarcinomat mutatott. Irradiáció és ke-

motherápia ellenére a beteg 3 hónap múlva meghalt. A haláláig folytatott indometacinkezelés teljes fejfájásmentességet biztosított.

A tumor okozta féloldali fejfájás magyarázatát a szerzők abban látják, hogy a vagus és trigeminus ágak a descendáló trigeminus nucleusban találkoznak („trigeminocervical complex”), és „trigemin-autonomic reflex” útján aktiválhatják fejfájást. A látszólag kiderítetlen és tartós féloldali fejfájás háttérben gondolni kell esetleges és még metastasist nem adó tüdőtumor lehetőségére is.

Iványi János dr.

Epilepsziás gyermekek halálozása: népességvizsgálaton alapuló tanulmány. Camfield, C. S., Camfield, P. P., Veugelers, P. J. (Division of Child Neurology IWK Health Centre, Halifax, Nova Scotia B3J 3G9 Kanada/e-mail: Camfieldais.dal.ca): Lancet, 2002, 359, 1891-1895.

Epilepsziás gyermekek hozzátartozói, különösen az első, súlyos, cyanosissal járó roham után attól rettegnek, hogy a gyermek a roham következtében meghal. A szerzők ezért nagy betegcsoportot vizsgálva arra kerestek választ, hogy milyen gyakori az epilepsziás gyermekek halála és annak mi az oka.

A Nova Scotia körzet 850 000 lakosának fele vidéken él. Epileptológiai ellátásuk igen jó. 1977–1985 között 692 1–16 éves gyermeknek volt nem provokált epilepsziás rohama. A szerzők rohamformájuk szerint 3 csoportba osztották őket: a) abszence epilepszia (97 = 14%) gyermekkori és juvenilis rohamokkal, b) parciális epilepsziák és néhány primer generalizált GM (510 = 74%) (azért sorolták ezeket egy csoportba, mert a parciális formák 38%-ában a primer generalizált típuséhoz hasonló rizikójú szekunder generalizált rohamok is fel léptek), c) szekunder generalizált epilepsziák (85 = 12%).

Az első roham után átlagosan nyolcévés követés során a gyermekek kb. 50%-a rohammentes volt és nem kapott gyógyszert. 26 (3,8%) halt meg, közülük 22-nek voltak súlyos neurológiai tünetei, ők a „b”, de főleg a „c” csoportba tartoztak.

Epilepsziás halálozás. Itt a halálok aspiratio, pneumonia, fertőzés stb., egy esetben status epilepticus volt. A többi négy 18–30 éves beteg közül csak 1 halt meg váratlanul, hirtelen, roham következtében. A nemek nem volt jelentősége.

A szerzők vizsgálatait az irodalmi adatokkal összehangban arra utalnak,

hogy gyermekkorban induló epilepsziák esetében a betegek ötször gyakrabban halnak meg, mint az átlagnépességben. Haláluk oka azonban nem az epilepszia, hanem az alapul szolgáló idegrendszeri károsodás. A rohammal összefüggő halál igen ritka. Neurológiai károsodás nélküli epilepsziában a halálozás megegyezik az átlagnépességével (0,8%). Egyéves életkor alatt kezdődő epilepsziában a halálozás gyakoribb volt. Szekunder generalizált rohamok esetében az epilepszia súlyosságával együtt nőtt a halál valószínűsége.

A hozzátartozók megnyugtathatók: epilepsziás rohamok, elsősorban a primer generalizáltak, egészen kivételesen okoznak hirtelen halált.

Kiszely Katalin dr.

Onkológia

Helyileg előrehaladott prostata-carcinomás betegek hosszú távú kezelési eredményei azonnali androgénsuppresszióval és külső besugárással (EORTC tanulmány): fázis III. randomizált vizsgálat. Bolla, M. és mtsai (Radiotherapy Department, Univ. Hospital, BP 217 3843 Grenoble cedex 9, Franciaország): Lancet, 2002, 360, 103-108.

Az EORTC vizsgálatban, 1987–1995 között 14, francia, belga, holland, kanadai, svájci, olasz, spanyol, izraeli és máltai onkológiai és sugárterápiás intézet 24 munkatársa vett részt. A klinikai vizsgálatba 415, random módon kiválasztott beteget soroltak. A randomizálás központilag, az EORTC adatközpontjában történt, ahol a betegeket a beküldő intézet a betegség klinikai stádiuma (CT 1–2, grade 3 vs. T₃₋₄, grade 1–3), a kismencedeci nyirokcsomók érintettsége (NO vs. N1) és a besugárási technika (kiterjesztett, vs. limitált mezők) alapján történt. A randomizáció alapján az egyedüli külső besugárást és a sugárkezelés és LHRH adagolás eredményeit hasonlították össze. Mindkét csoportban 50 Gy besugárást adtak 10 MV fotonbesugárással 5 hét alatt. Az egész medencét 4 mezőben, a kiegészítő besugárást a prostatára 3 mezőben végezték 20 Gy dózissal.

Az LHRH-analóg goserelin-acetátot 4 hetenként, subcutan injiciálták, kezdve a besugárást első napján, 3 éven keresztül. Antiandrogént (cyproterone acetát) 50 mg-os adagban napi háromszor, szájon keresztül 1 hónapig kaptak a betegek. Ezt a keze-

lést a goserelin adása előtt egy héttel kezdték el. Célja az volt, hogy az LHRH adagolásakor jelentkező tesztoszteronfellobbanást megelőzzék. PSA-mérést a besugárzás után 2 hónappal, majd 2 évig 3 havonta, ez után 6 havonta végeztek.

A randomizáció során 208 beteg került az egyedüli sugárkezelés, 207 a kombinált kezelés csoportba. A kezelés eredményeit 403 betegnél lehetett értékelni. Átlagban 65,7 hónap után, a sugárterápiás csoportban 90, a kombináltan kezeltknél 27 betegnél észlelték a tumor progresszióját.

A progresszió nélküli sugárterápiás csoportban 65 betegnek goserelint adtak, 7 betegnél sebészi kasztrációt végeztek, a többi beteg vagy nem kapott kezelést (nem egyezett bele), vagy nem meghatározható, nem specifikus kezelésben részesült. A lokoregionális gyógyulás vonatkozásában a kombináltan kezelt csoport eredményei jobbak voltak, mint a kizárólagosan sugárkezelteké: öt éves lokoregionális kumulatív incidenciája 16,4% vs. 1,7%. Hasonlóképpen szignifikáns különbséget észleltek a távoli áttétek megjelenésében is: öt éves kumulatív incidenciája 29,2% vs. 9,8%. Hasonlóképpen szignifikáns különbség volt a két csoport között a klinikai tünetmentesség vonatkozásában: 74% öt éves klinikai tünetmentesség a kombináltan kezeltknél, 40% a kizárólagosan sugárkezeltek csoportban. A biokémiai öt éves tünetmentes túlélés: 76% a kombinált, 45% a csak sugárkezeltek csoportban.

A sok intézetet magában foglaló tanulmány szerzői érdekes módon azt a megállapítást teszik, hogy a sugárkezelés technikája messze nem volt optimális. Ez valószínűleg így is van, ha tekintetbe vesszük, milyen változtatásokat javasolnak. 3 dimenziós, konformális sugárkezelés, amely lehetővé teszi az ún. „planning target volume” (tervezési céltérfogat) jobb körülírását, és a dózis növelését, az akut és krónikus hatások fokozása nélkül. Ilyen értelemben nyert előzetes eredmények, 70 Gy vs. 78 Gy 3 dimenziós konformális sugárterápia, T₁₋₂ stádiumú 10 µg/l PSA-értékű betegnél a négy éves tünetmentes túlélés 55% vs. 93%.

Felteszik a kérdést, mennyi az androgén-depresszió optimális időtartama? Válaszuk: még nem ismeretes. A három éves hormonális kezelést empirikus alapon választották ki; a kezelés időtartamának rövidítése, csökkentve a költségeket és a mellékhatásokat (pl. kipirulás, fáradtság, szexuális zavarok) kívánatos és lehetséges is lenne, mert a késői 1990-es évek előrehaladott prostatatumoros betegeknek daganattömege kisebb, és a betegek is fiatalabbak, mint az 1980-as években.

Ez az alapja az EORTC 1997-ben elkezdett vizsgálatának, amelyben a külső besugárzás után 2,5 évvel hormonkezelést (triptorelin), ill. hathónapos kombinált androgénblokádot végeznek. Végül úgy vélik, hogy a helyileg előrehaladott prostatarák kezelése a jövőben jobban betegre szabott lesz – figyelembe véve a prognosztikus tényezőket – a dózisok emelésével és a nagy kockázatú csoportokban a hormonkezelésnek kemoterápiával történő kiegészítésével.

[Ref.: *A prostatarák kezelésének irodalma egyre terebélyesebbé válik. Nem ok nélkül, hiszen mind a sugár-, mind a hormonkezelés számos fontos részletkérdésében egyelőre nem látszik lezárhatónak a vita. Példaként szabad legyen megemlítenem, hogy a Radiation Oncology, Biology, Physics (az Amerikai Radioterápiás és Onkológiai Társaság hivatalos folyóirata) 2002. augusztusi számában 10, a prostatarák kezelésének különböző aspektusait vizsgáló dolgozat jelent meg, összességében több ezer betegten tett megfigyelések alapján. A dolgozatok a számítógépes ultrahang diagnosztikának az intenzitásmódult sugárterápiában történő felhasználásától a prostata-adenocarcinoma medencei nyirokcsomóáttéteinek kezeléséig sok érdekes kérdést tárgyalnak. A referens az érdeklődő kollégáknak és az Orvosi Hetilap szerkesztőségének a dolgozatokat rendelkezésre bocsátja.]*

Gyenes György dr.

A suicidium

Öngyilkossági pszichiátriai betegség és szociális beilleszkedési zavar külföldi örökbe fogadottak körében Svédországban. Hjérn, A., Lindblad, F., Vinnerljung B. (Centre for Epidemiology, Swedish National Board of Health and Welfare, 106 30 Stockholm, Svédország, email: anders.hjern@sos.se): Lancet, 2002, 360, 443-448.

A svéd szerzők külföldi adoptált gyermekeket vizsgáltak abból a szempontból, hogy milyen arányban jelentkeztek pszichés problémák és szociális beilleszkedési zavarok serdülő- és fiatal felnőttkorukban. Ez a téma elsősorban a nyugat-európai országokban és az Egyesült Államokban kap kiemelt figyelmet, hiszen ott élnek a legnagyobb számban külföldi országokból származó örökbe fogadott gyermekek. Európán belül Svédországban a legnagyobb a számuk, itt az 1965 után született populáció közel másfél százaléka tartozik ebbe a csoportba. A külföldi adoptált gyerme-

kek felnőtté válásáról, illetve személyiségfejlődésük problémáiról azonban ma még kevés adat áll rendelkezésre. Ezt a hiányt kísérelték meg betölteni a szerzők nagy esetszámú kohorszvizsgálatukkal, melynek alapját a világon egyedülálló svéd nemzeti statisztikai adatbázis képezte.

A teljes svéd populációra kiterjedő nyilvántartás segítségével olyan nagyszámú mintát gyűjtöttek össze, melyben a legfontosabb szocioökonómiai és egészségügyi adatok is rendelkezésre álltak. Elemzésüket az 1970 és 1979 között születettek körében, négy minta összehasonlításával végezték: 1. svéd szülők által adoptált külföldi [ázsiai (n = 8700) és latin-amerikai (n = 2620)] gyermekek; 2. Svédországban született csoport (n = 853 419); 3. az adoptáló szülők Svédországban született gyermekei (azaz az adoptált gyermekek mostohatestvérei) (n = 2343); 4. eredeti családjukkal érkezett külföldről bevándoroltak gyermekei (n = 4006).

A pszichés problémák megjelenését olyan változók alapján térképezték fel, mint pl. a befejezett vagy megkísérelt öngyilkosság, de elemezték a pszichiátriai kezelés gyakoriságát is. A szociális alkalmazkodást pedig a drog- vagy alkoholfüggőség megjelenésén, valamint bűncselekmény elkövetésén keresztül vizsgálták. Az egyes jellemzők szerepének pontosabb értékelése érdekében többváltozós Cox regressziós analízist alkalmaztak.

A vizsgálat szerteágazó és számos érdekességet tartalmazó eredményei közül kiemelésre érdemes, hogy a külföldi örökbe fogadottak körében a svéd populációhoz képest 3–4-szer nagyobb valószínűséggel jelentek meg olyan súlyos pszichés problémákra utaló jellemzők, mit például a befejezett öngyilkosság vagy az öngyilkossági kísérlet és a pszichiátriai hospitalizáció, ezen csoport tagjai ötször nagyobb valószínűséggel váltak drogfüggővé, 2–3-szor gyakrabban követtek el bűncselekményt, ill. szenvedtek alkoholfüggőségben.

Érdekes módon az örökbe fogadott szülők biológiai gyermekeire a fenti eltérések lényegesen kisebb mértékben voltak jellemzőek, ennek alapján az adoptált gyermekek problémáinak kialakulásában az adoptáló szülők szerepe kevésbé tűnik fontosnak. Mindazonáltal a szülők és az örökbe fogadott gyermekek közötti kapcsolat eltérései sem hagyhatók figyelmen kívül.

Az adoptáltak csoportja számos vonatkozásban figyelemreméltó hasonlóságot mutatott a lényegesen rosszabb szocioökonómikus körülmények között élő bevándorlók gyermekeivel, ez utóbbiakat a szociális alkalmazkodás

zavarait tükröző eltérések nagyobb mértékben jellemezték. Ez pedig a társadalmi beilleszkedés és asszimiláció – mindkét csoportot érintő – nehezségeire (elsősorban a faji diszkrimináció, illetve előítélet) utalhat.

A szerzők azt is hangsúlyozzák, hogy a kialakult eltérések szempontjából nem lehet figyelmen kívül hagyni az örökbe fogadott gyermekek születési helyét és az örökbefogadásakor betöltött életkorát sem. Hiszen az adoptálást megelőző pszichoszociális körülmények (pl. alultáplálás, korábbi gyermekotthoni elhelyezés stb.) alapvetően befolyásolhatják a gyermekek későbbi testi és lelki fejlődését is.

Eredményeik alapján a szerzők fontosnak tartják, hogy az örökbefogadottak, ill. családjuk adekvát segítségben részesüljön. Hangsúlyozzák, hogy az örökbefogadó szülőket őszintén tájékoztatni kell az adoptált gyermekek személyiségfejlődési problémáinak fokozott rizikójáról, és biztosítani kell számukra azokat a diagnosztikai és terápiás lehetőségeket, melyekkel ezen problémák (mint pl. a fokozott öngyilkossági kockázat) megelőzhetőek vagy kezelhetőek.

[Ref.: A vizsgálat mind módszertanát (kohorszvizsgálat, ill. különböző csoportok összehasonlítása), mind a vizsgált minta méretét tekintve különbözik a korábbi vizsgálatoktól. Így a kapott eredmények nagyon értékes információkat nyújtanak a külföldi adoptált gyermekek fokozott pszichés és szociális vulnérabilitásának vonatkozásában, mely nem hagyható figyelmen kívül a megelőzés, illetve a segítségnyújtás szempontjából sem. Bár a fokozott rizikó kialakulásában szereplő etiológiai tényezőkről ma még kevés adat áll rendelkezésre, a szerzők külön érdeme, hogy komplex megközelítésükkel több tényező (genetikai faktorok, a szomatikus és a pszichés fejlődés problémái, családi interakciók sajátosságai, társadalmi diszkrimináció) szerepét is körvonalazzák. Bár hazánkban a külföldi gyermekek örökbefogadása ma még ritkaságnak számít, a társadalmi-politikai változásuk (EU csatlakozás) következtében várhatóan mind gyakoribbá válhat, így a szakembereknek fel kell készülniük ezen problémák kezelésére, ebben a külföldi tapasztalatok komoly segítséget nyújthatnak.]

Osváth Péter dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Császármetszés utáni spontán szülés. Harer, W. B. (Dept. of Women's Health Care, Rivenide County

Regional Medical Center, 26520 Cactus Ave, Moreno Valley, CA 92 555, USA): JAMA, 2002, 287, 2627-2630.

„Egyszer császármetszés-mindig császármetszés” elve jellemezte az USA XX. század utolsó harmadának gyakorlatát. Sokatmondó adat, hogy míg 1981-ben a császármetszés utáni hüvelyi szülés (VBAC) csak 3% volt, a helyzet 1997-re 27,4%-ra módosult. Az összes császármetszések frekvenciája ekkor 17,9% és 20,8% volt.

Az USA Szülészeti Szakmai Kollégiuma országos vizsgálatot folytatott, összehasonlítva az 1984. és az 1995. évet. Gazdaságossági számításokat végeztek, amelyek eredményéből kiderült, hogy a VBAC lényegesen olcsóbb (2300 dollárral), mint a császármetszés, de megemlítik, hogy Los Angelesben 49 szövődményes eset viszont 24 millió dollárba került. Bebizonyították, hogy a magzati szövődményeket nézve nem szignifikáns a különbség. Vizsgálataik során 0,2...1,5% közötti uterusruptura előfordulási arányt igazoltak. Egy kivétellel valamennyi hegészévtválas longitudinális metszés után volt. A szerzők részletesen elemzik a VBAC esetén szükséges intenzív monitorozás elengedhetetlenségét, amely csak jól felszerelt intézetben adott! Fontos szerepe van a felvilágosításnak és azután a beleegyezésnek... Érdekes eredménye a vizsgálatnak, hogy 1970-ben 4% primipara volt 30 év felett míg 1994-ben 21%. Náluk jelentősen magasabb volt a császármetszés gyakorisága.

Végző konklúzió egy ajánlás: igen gondos szelektálás, felvilágosítás, monitorizálás mellett 37% VBAC-t találnak optimálisnak.

Demeter János dr.

Toxikológia

Kígyómarás. Gold, B. S. és mtsai (University of Maryland School of Medicine, 655 W. Baltimore St., Rm. 14-011, Baltimore, MD 21201-1539 [Dr. A. Barish] USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 347-356.

A világon élő kb. 3000 kígyófajból kb. 450 veszélyes az emberre. A marások számát az Egyesült Államokban is csak megbecsülni lehet, de az ismert adatok alapján ez évente kb. 7-8000-re tehető, melyek közül 5-6 fatális kimenetelű. (Számtalan becült adatok alapján, a világon évente kb. 50 000 ember hal meg kígyómarás következtében.)

Az Egyesült Államokban a legtöbb halálesetet a gyémánthátú csörgőkígyó okozza. Általában a halálos kimenetelű maródások a gyermekek, idősök és azon áldozatok közül kerülnek ki, akik nem részesülnek ellenanyagkezelésben. Az áldozatok jellemzően 17-27 év közötti férfiak. A marások 95%-a a végtagokon történik, április és szeptember hónapok között, hisz a kígyók ekkor aktívak. [Ref.: A szerencsére kisszámú hazai sérült adatai megegyeznek az előbb említett statisztikáival.]

Az Egyesült Államokban fellelhető 120 kígyófajból összesen 20 mérges. Ezek a Viperidae család Crotalinae alcsaládjába tartozó crotalus és sistrurus (csörgőkígyók), valamint az agkistrodon fajok (mokaszinkígyók) és a korallkígyó, mely az Elapidae családba tartozik. Alaszkán, Maine-en és Hawaii-n kívül mindenhol előfordulnak, de a legnagyobb mértékben a déli államok érintettek. Érdekesség, hogy a természetben előforduló nagyszámú marással szemben évente 50-re tehető az állatkertekben, ill. a gyűjtőknél otthon tartott, amúgy nem honos mérgekígyó fajok marása.

A mérgekígyó-marás diagnózisa egyértelműen akkor állítható fel, ha ismert az állat és klinikai tünetek is jelentkeznek. Az állat azonosításához gyakorta van szükség herpetológus segítségére.

A marást követően az első és leggyakoribb tünet a pánik, melyet kísérhet hányinger, hányás, hasmenés, tachycardia, de akár syncope is. Ez természetesen nincs összefüggésben az esetlegesen bejutott méreggel. Nem minden mérgekígyó-marás következtében alakulnak ki tünetek, mivel a marások kb. 25%-a ún. száraz marás, amikor a mechanikai sérülésen kívül egyéb nem történik, nem jut be mérgeanyag a szervezetbe.

Az Egyesült Államokban előforduló Crotalinae alcsalád fajainak marását követően 1-2 harapásnyom, melyek jellegzetesen tűszúrászerűek, ill. az esetek bizonyos számában az ezt körülvevő scarificatiók találhatók. A lokális tünetek 30-60 perccel a maróást követően jelennek meg, melyek a fájdalom, ödéma, bőrpír, ecchymosis. Bullák megjelenése néhány óra múlva várható, melyet lymphadenitis, lymphangitis kísér. A korai általános tünetek, melyek már a bejutott mérge számlájára írhatók: hányinger, hányás, peroralis paraesthesia, fülcsengés, lethargia, fémes szájíz, ez után hamar súlyosabb tünetek: hypotensio, tachypnoe, légzési elégtelenség, tachycard ritmuszavarok, beszűkült tudatállapot jelentkeznek. E fajok mérge növeli a kapilláris

permeabilitást, melynek következménye az elektrolitok, albumin és vvt.-ek kiáramlása az extravasalis térbe, mely a maródás helyén kívül a tüdőben, vesében, myocardiumban, a peritoneumon és néha a központi idegrendszerben is előfordul. A kialakult oedema, hypoalbuminaemia és hemokoncentráció hypovolaemiás shockhoz, laktacidosishoz vezet. A veseelégtelenség a hypotensio, az intravasculáris haemolysis, DIC-szerű állapot és a méreg direkt nephrotoxicus hatásának következtében alakul ki. A DIC-szerű állapot a kialakult coagulopathia következménye, mely az APTI és PTI megnyúlásával, hyperfibrinogenaemiával, fibrindegredációs termékek megjelenésével és a vértrombocytaszám jelentős csökkenésével jár együtt.

A korallkígyó marását minimális fájdalom és helyi reakciók kísérik. Itt elsősorban neurotoxikus tünetek jelennek meg, tremor, nyálzás, tudatbeszűkülés, melyet ptosis, dysarthria, dysphagia, dyspnoe, légzésbénulás követ. A tünetek kb. 12 óra alatt alakulnak ki.

A kígyóméreg a nyál módosult formája, mely vegyes proteinkeveréknek tekinthető. A méreg összetétele változó, függ az állat fajtától, korától, a földrajzi elhelyezkedéstől, az évszaktól. Ezen proteinek elpusztítják az erek endothelialis sejtjeit, ezáltal minden szervet, szövetet károsítanak. Nem korszerű a méreg neuro-, hemo-, myo-, cardiotoxin elnevezése.

Az első ellátás során a sérültet távolítsuk el a sérülés helyéről, helyezük nyugalomba, a végtagot rögzítsük természetes állásában a szív szintje alatt. A sérült végtagról távolítsuk el a gyűrűket, órákat, lazítsuk meg a ruházatot. A végtag strangulációja, a seb környékének bemetszése, kiszívása, kivérezetése, hűtése nem javasolt. Az első szakellátás során a keringés-légzés biztosítása, folyadékpótlás javasolt. Mihamarabbi szakintézetbe való szállítás kötelező. Amennyiben a laikus elsősegély során mégis a végtagra szorítókötetést helyeztek volna fel, ennek leengedése csak akkor javasolt, mikor a sérült megkapta az első adag ellenanyagot.

A sürgősségi osztályos ellátás kulcsa a szupportív kezelés és az ellenanyag adása, amennyiben ez indikált. A beteg vizsgálata és állapotának rögzítése nem különbözik az általános betegvizsgálati módszerektől, de a sérülés helyének 15–20 percenként történő ellenőrzése jó mutatója az állapotváltozásnak (TRIAGE). Laboratóriumi vizsgálatok közül csak a koagulogram az, ami nem tartozik a rutin vizsgálatok közé. Mellkas-rtg-, EKG-vizsgálat, tetanusprofilaxis elvégzése mindenképpen javasolt. Legalább nyolcórás sürgősségi osztályos megfigyelés kötelező. Ha ennyi időn belül nem jelennek meg klinikai vagy laboratóriumi eltérések, a beteg elbocsátható. Minden olyan beteget, aki ellenanyag-kezelésben részesül, intenzív osztályon kell kezelni. Ellenanyag-kezelés megkezdése előtt felesleges a beteget „előkezeli” szteroidokkal, anti-hisztaminnal, adrenalinnal, H₁- és H₂-receptor-blokkolókkal. Korallkígyó marása esetén, amennyiben bizonyítható, hogy a sérülést az okozta, azonnal ellenanyagot kell adni a betegnek.

Külön kategóriába tartoznak azon maródások, amikor herpetológusok által otthon, ill. állatkertekben tartott „egzotikus” fajok okoznak sérülést. Ilyenkor szerencsére a faj jól azonosítható, és ennek alapján javasolt felvenni a kapcsolatot a regionális toxikológiai központtal.

A Crotalidae alcsohadba tartozó fajok marása ellen kétféle ellenanyag létezik: az Antivenin Crotalidae Polyvalent (ACP) és az Immun Fab (Fab) készítmény. Mind a kettő jól használható, a Fab készítmény azonban 5,2-szer hatásosabb. (Ára is ennek megfelelő, egy felnőtt adag kb. 1,2 Mft.). Az ellenanyag adása rendezi a coagulációs, központi idegrendszeri, gastrointestinalis és cardiovascularis eltéréseket, de nem befolyásolja a fájdalmat.

A szérumbetegség előfordulása az enyhe viszketéstől kezdve bármilyen mellékhatás előfordulhat, beleértve a beteg halálát is. ACP adását követően 23–56%, míg Fab adása után 14%-ban jelentkeznek akut reakciók. A szérumbetegség előfordulása ACP esetén 18–86% közötti, míg Fab esetén 16%.

Az ellenanyag adásának nincsen szigorúan kidolgozott indikációja, de romló lokális tünetek, coagulopathia, hypotensio, beszűkült tudatállapot esetén adásuk ajánlott. Az állapottól függően 8–22 egység (üveg) adására lehet szükség.

A sérült végtag nyugalomba helyezése, bullectomia, necrectomia elvégzése folyamatosan javasolt.

Friss fagyasztott plazma, heparin, ill. alvadási faktorok adása felesleges, mert nem befolyásolja az alvadási zavart. Ezen egyedül az ellenanyag segíthet. Ópiát típusú fájdalomcsillapítók adása kerülendő a neurotoxikus hatású méreggel rendelkező korallkígyó marását követően. A sebfertőzések viszonylag ritkák, ezért antibiotikum adása profilaktikusan felesleges. Csörgőkígyómarást követően gyakorta alakul ki a végtagon compartment-szindróma, melyet elsősorban a kialakult myonecrosis okoz. Ezt csökkentheti 4–6 egység ellenanyag adása, ám amennyiben 4 órán belül nem csökken az izomrekeszen belüli nyomás 30 Hgmm alá és keringési és beidézési zavar alakul ki, el kell végezni a fasciotómiát. Szérumbetegség általában 7–21 nappal az ellenanyag adását követően jelentkezik láz, viszketés, ízületi fájdalmak, lymphadenopathia képében, melyet orális prednison adásával kezeljünk.

Az Egyesült Államokban minden kórház számára elérhető az a lista, mely tartalmazza azon orvosok nevét, akiknek tapasztalatuk van ilyen sérültek ellátásában, van jól működő Poison Control Center hálózat és elérhetőek az ellenanyagok.

A mérgekígyó-marás egy komplex, több szervet érintő elváltozás, amely ellátása kiemelt sürgősséget kell, hogy élvezzen.

[Ref.: A hazai gyakorlatban a nálunk honos viperafajok marása ellen kötelező tartani ellenanyagot, de erre szerencsére az elmúlt több 10 évben nem volt szükség. Többszöri kérésünk ellenére sem elérhetőek azok a mono- és polivalens ellenanyagok, melyek tartására szükség lenne, hisz a legtöbb baj az amatőr herpetológusoktól van.]

Zacher Gábor dr.

„Aki meghalni tanítaná az embereket, az élni tanítaná őket.”

Michael Eyquem de Montaigne

Kóros májműködési értékek nem alkoholos steatohepatitisben

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastuk Fehér János professzor úr szerkesztőségi közleményét, amelyben a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) patogeneziséről, patológiájáról, klinikumáról és terápiás lehetőségeiről írt. Örömmel konstatáltuk, hogy a közleményben kitér a kórkép gyermekkori sajátosságaira is, és foglalkozik Tokodi dr. és mtsai az Orvosi Hetilap ugyanezen számában megjelent esetismertetésével. Tokodi és mtsai szépen feldolgozott és bemutatott esete impresszionáló, azonban felmerül a kérdés, hogy a cystás fibrosis $\Delta F508$ heterozigóta gén jelenléte mennyiben felel meg a NASH klasszikus kritériumainak.

Szeretnénk felhívni Főszerkesztő Úr figyelmét, hogy a kórkép gyermekkori előfordulásával, sajátosságaival, lehetséges patomechanizmusával obesitas miatt felvett gyermekek májfunkciós paramétereinek retrospektív vizsgálatával munkacsoportunk hazánkban elsőként foglalkozott. Igazoltuk, hogy a vizsgálatba bevont gyermekek szérumtranszamináz-értékei az esetek 21%-ában megemelkedtek ($p < 0,001$) és a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) emelkedésének mértéke szignifikáns korrelációt mutatott a BMI-vel jelzett obesitas mértékével. Munkánk a Gyermekgyógyászat 2001. évi májusi számában eredeti közleményként megjelent, eredményeinkről a 2001. évi Magyar Gyermekgyógyászati Társaság (MGYT) Észak-Nyugat Magyarországi Tudományos Szekcióján Tokodi dr. jelenlétében beszámoltunk, és a témával kapcsolatos irodalom összeállításához Tokodi dr.-nak segítséget nyújtottunk.

Mindezek után sajnálatosnak tartjuk, hogy Tokodi dr. szerény eredményeinket nem vette figyelembe, és nem adott lehetőséget Főszerkesztő Úrnak arra, hogy az ilyen témájú első hazai közlésünket megismerhesse.

IRODALOM: Fehér, J.: A nem alkoholos steatohepatitis. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1875-1877. – Tokodi, I., Molnár, A., Reiber, I. és mtsa: Nem alkoholos steatohepatitis

gyermekkori esete. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1899-1903. – Tóth, G., Györke Zs., Sulyok E.: Gyermekkori obesitas és emelkedett májfunkciók. *Gyermekgyógyászat*, 2001, 52, 249-252.

Tóth Gergely dr., Györke Zsuzsa dr.
Sulyok Endre dr.

T. Szerkesztőség! Örülünk, hogy az általunk oly nagyra becsült Sulyok Endre professzor úr érdeklődését is felkeltette esetismertetésünk. Szeretnénk megköszönni a Professzor Úr által írt levél sorai között megbúvó elismerő szavakat. Egyúttal gratulálunk Sulyok professzor úr munkacsoportjának a Gyermekgyógyászat című folyóirat 2001. évi májusi számában megjelent kitűnő közleményéhez, amelyet a levél kapcsán ismételtelen nagy élvezettel olvastunk. Külön örömünkre szolgált, hogy alkalmunk volt a MGYT Észak-Nyugat Magyarországi Területi Szervezete 2001. évi Tudományos Szekcióján Tóth Gergely dr. tolmácsolásában meghallgatni az említett közleményben foglaltakat. Érdeklődésünket jelezte, hogy Tokodi dr. és Simon dr. részéről több kérdés is elhangzott a színvonalas előadáshoz.

Sajnálattal vettük tudomásul, hogy a szakirodalmi források gyűjtésekor Sulyok professzor úr és munkacsoportjának szóban forgó közleménye elkerülte figyelmünket. Ezúton szeretnénk elnézést kérni, elismerve azt a tény, hogy Tóth Gergely dr. és mtsainak a „Gyermekkori obesitas és emelkedett májfunkciók” című cikke esetismertetésünk egyes megállapításainak alátámasztásához felhasználható lett volna.

Szeretnénk azonban néhány észrevételt tenni:

1. Esetismertetésünkben a hangsúlyt a cystás fibrosis delta F508-as mutációját heterozigóta formában hordozó beteg hepatikus tünetei patomechanizmusának ismertetésére helyeztük. Az obesitas a betegnél csak melléklet volt.

2. Esetismertetésünk irodalomjegyzéke Tóth Gergely dr. és mtsainak előadása és különösen közleményének megjelenése időpontjában már készen állt. Az irodalmi hivatkozások összeállításánál Sulyok professzor úr

munkacsoportjának segítségét nem kértük és nem vettük igénybe, amit az is jelez, hogy a két szóban forgó közlemény irodalomjegyzékében egyetlen közös cikk szerepel.

3. Az esetismertetés kéziratának az Orvosi Hetilap szerkesztőségébe történő elküldése előtt a szerzők a MEDLINE-on végignézték az e témában megjelent hazai és külföldi szakirodalmat. Elkerülte a figyelmünket az általunk is ismert tény, hogy a Gyermekgyógyászat című folyóiratban megjelent cikkek a MEDLINE-on nem szerepelnek. Így maradhatott ki Sulyok professzor úr munkacsoportja szóban forgó közleményének citálása.

Tévedésünkért a szerzőktől ismételtelen elnézést kérünk.

IRODALOM: Tokodi, I., Molnár, A., Reiber, I. és mtsa: Nem alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1899-1903. – Tóth, G., Györke Zs., Sulyok E.: Gyermekkori obesitas és emelkedett májfunkciók. *Gyermekgyógyászat*, 2001, 52, 249-252.

Tokodi István dr., Simon Gábor dr.

Adatok a mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus kérdéséhez

T. Szerkesztőség! A „Mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus” c. – rendkívüli időszzerű – cikkben (Ongrádi József dr.: *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1935-1939.) olvasottakkal kapcsolatban leszögezhetjük, hogy a jó tanulmány mindig hozzászólásra készíti az olvasót. Most orvostörténeti szempontból csupán néhány adatot kiragadva említtem, hogy a biológiai hadviselést maga a Jóisten „találta ki”: A Bibliában olvassuk (Kir. II. 19:35, 36), hogy a zsidó-asszír háborút a pestis döntötte el, amikor „azon éjjel kijöve az Úrnak angyala, és levága az Assiriabeli táborban száznolcvanöt ezeret ... azért elméne és visszatéren Sénakhérib az Assiriabeli Király és lakék Ninivében”.

A középkori járványos betegségek kitorérésekor az akkoriban „kútmérgezésre” visszavezetett megbetegedések

előidézésének vádja hol keresztény-, hol pogány-, hol – mint pl. 1348-ban Dél-Franciaországban – zsidóüldözések kiváltója lett. Az üldözött zsidók tömegei ekkor is, később is – más üldözöttekhez (hugenottákhoz, huszitákhoz, rácokhoz stb.) hasonlóan – biztos menedékre letek Magyarországon.

„Biológiai fegyverként” nem betegséget használtak fel hazánkban, amikor a magyar rendek II. Vencel cseh királyt (IV. Béla királyunk unokája) kívánták a magyar trónra ültetni. Az ellenpárt azonban jó pénzért felbérelt egy venereás betegségben szenvedő prostituáltat, aki sikerrel meg is fertőzte a királyt; Vencel hamarosan (1305-ben) meghalt – állítólag az így szerzett betegség következtében –, a magyar trónt pedig Károly Róbert foglalta el.

Az I. világháború befejezését nagymértékben előmozdító „spanyolnátháról” egyes járványtörténetesek úgy vélik, hogy a spanyol kikötőkben partra szállított amerikai csapatok által Bostonból behurcolt influenzát „biológiai fegyverként”, szándékosan vetették be, a kórokozó vírus azonban nemcsak legyengítette és demoralizálta a Központi Hatalmak haderejét, hanem tombolva söpört végig Európán és a háborús évek alatt hiányosan táplált, legyengült lakosság soraiban 20 millió – hazánkban 53 000 – halálos áldozatot követelt.

A „biológiai hadviselés” veszélyeire állategészségügyi tapasztalatok is utalnak: A rácsálóiirtásra egy időben felhasznált *Salmonella* törzsek ilyen célú alkalmazását rövidesen be kellett tiltani. Jelentős károk származtak a Pox- (himlő-) vírusok családjába tartozó daganatkeltő hatású *nyúlmyxomatosis* vírusának mesterséges elterjesztéséből: előbb Ausztráliában kívánták segítségével a túlszaporodott üregi nyulakat kipusztítani, ekkor egész Ausztrália vált súlyosan fertőzötté. Ezt követően 1952-ben Franciaországban egy magánparkban fertőzték hasonló szándékkal a kártevő nyulakat, a járvány azonban innen is továbbterjedt: a vírus okozta daganatos betegség rövid idő alatt egész Európát elárasztotta és a nyúltenyésztőkben azóta is tetemes veszteségeket okoz.

Végül hazai orvostörténetünknek egy kevésbé ismert eseményeként említem, hogy 1938-ban a Honvéd Vezérkar Főnökség (VKF) a mikrobiológiai háború esetleges alkalmazása céljából „Különleges Egészségügyi Laboratóriumot” létesített. A IX. kerületi Illatos úton magas földszáncal körülvett, „M. kir. Honvéd Egészségügyi Intézetnek” nevezett, de valójá-

ban szigorúan titkos honvédelmi érdekeket szolgáló laboratóriumban a Közegészségügyi Intézetből áthelyezett dr. Bartos Dezső orvos őrnagy és dr. Bánsági József orvos százados, valamint a VKF állományába tartozó dr. Bakos Károly állatorvos százados feladata volt a felkészülés a mikrobiológiai háború feladatainak ellátására.

Az Illatos úti laboratórium egy szőnyegbombázás alkalmával megsemmisült. Bartos, Bánsági és Bakos dr.-t a háború végén egy szovjet különleges haditörvényszék háborús bűnösnek minősítette és mindegyiküket – dr. Bakos százados távollétében – 10 év Szibériában letöltendő kényszermunkára ítélte. Szénbányában töltött 10 év után hazatérve rövidesen mindketten elhunytak. Bakos dr. sorsa szerencsésebben alakult: Svédországba került, nemzetközi hírnű víruskutatóként a Svéd Királyi Északi Sarkcsillag Lovagrendjét is kiérdemelte. Hosszú idő elteltével itthon is kegyelmet kapott és az arany-, majd gyémántdiploma után a Magyar Köztársasági Érdemrend Tiszti Keresztjét is elnyerte. Bartos és Bánsági kollegáink emlékének is állított soraimmal nem kiegyensúlyozni, hanem csupán újból megvilágítani kívántam Ongrádi dr. kitűnő összeállításának jelentőségét.

Karasszon Dénes dr.

T. Szerkesztőség! Köszönöm Karasszon Dénes dr. megtisztelő figyelmét és egyben rendkívül érdekes történelmi adatokat felsorakoztató levelét. Magam igyekeztem kerülni a hosszú időrendi bevezetést, csupán a legfontosabbakat emeltem ki. A mikrobás terrorizmussal való foglalkozás időszzerűségét mutatja, hogy a legkülönbözőbb orvosi szakmák folyóirataiban igen megszáporodtak a speciális vonatkozásokat tárgyaló közlemények, amelyek szakorvosoknak igyekeznek részletes ismereteket nyújtani. Ezek közül kiemelem *McGoverns és munkatársai* bőrgyógyászoknak szánt, sok színes képpel kiegészített közleményét (3), amely segíthet ritka betegségek felismerésében is. A nyomtatott szakirodalmon kívül elektronikus adatbankokból is egyre több ismeret nyerhető (2, 4–8). A jövő – sajnos – eléggé sötétnek tűnik. A biotechnológiai módszerek olyan tárháza áll rendelkezésre, amely lehetővé teszi a legkülönbözőbb mikrobákból (baktériumok, vírusok, gombák) származó kórokozó tulajdonságok egybeépítését. Ilyen rekombináns mikroba fel-

fegyverezhető még olyan tulajdonságokkal, amelyek a szervezet védekező képességét megbénítják, és minden jelenleg elképzelhető megelőzési és kezelési módnak ellenállnak. Egyes embercsoportok sejtreceptoraira specifikus mikrobákat is létre lehet hozni. Eddig ismert betegségek soha nem tapasztalt súlyos formái, állatok betegségeinek emberi változatai, sőt teljesen új, megelőzhetetlen és gyógyíthatatlan kórképek söpörhetnek végig a Földön néhány hét alatt. A legtöbb vírus, számos egyéb mikroba és a fenti tényezőket meghatározó állati és emberi gének nukleinsavszerkezete ismert, amelyek mesterségesen előállíthatók és összeépíthetők. A közelmúltban a poliovírust teljesen szintetikusán létrehozták és szaporították, amely egérben a betegséget ki is váltotta (1). Ennek tükrében ma már teljesen mindegy, hogy a WHO korábbi tervének megfelelően a himlővírust megsemmisítik vagy sem, mesterségesen újra előállítható lesz. Az eljárások a hagyományos fegyverkezési kiadások százalékban szinte ki sem fejezhető töredékébe kerülnek, s bármely átlagos molekuláris mikrobiológiai laboratóriumban elkezdhető. A mikrobafegyverek szándékos alkalmazása helyett sokkal nagyobb veszélyt jelent a rekombináns mikrobák véletlen kiszabadulása, akár észrevétlenül, akár laboratóriumi baleset következtében. Ilyen megfontolásból hiba lenne a gyermekbénulás elleni védőoltás megszüntetése, ugyanakkor célszerű lenne a jól bevált himlőoltás újbóli bevezetése. A történelem az élet tanító mestere: minden fegyvert előbb-utóbb bevetnek, ezért ismernünk kell ezeket, de minden fegyver le is győzhető, ezért kötelességünk a megelőzéssel és védekezéssel törődni.

IRODALOM: 1. Cello, J., Paul, A. V., Wimmer, E.: Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 2002, 297, 1016–1018. 2. *Centers for Diseases Control and Prevention*: www.cdc.org – 3. McGovern, T. W., Christopher, G. W., Eitzen, E. M.: Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch. Dermatol.*, 1999, 135, 311–322. – 4. *The American Academy of Pediatrics*: www.aap.org – 5. *The American Society of Microbiology*: www.asm.org – 6. The biological terrorism site of the Centers for Diseases Control and Prevention: www.bt.cdc.org – 7. *The Infectious Diseases Society of America*: www.idsociety.org – 8. The Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Studies: www.hopkins-biodefense.org

Ongrádi József dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszer, 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

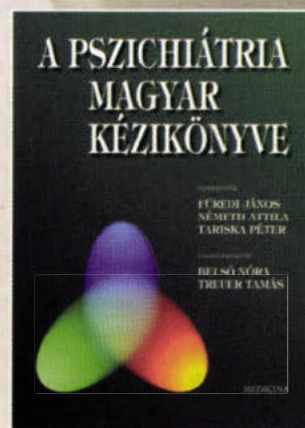
A pszichiátria magyar kézikönyve

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 nosológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 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

Kendrey Gábor: Az orvosi hivatás hazánkban az ezredfordulón

Golden Book Kiadó, Budapest 2002.

A szerző patológus, egyetemi tanár, aki egy élet tapasztalatait tárja az olvasó elé. Kendrey Gábort a Magyar Gasztroenterológiai Társaság kongresszusain, az Orvostovábbképző (HIETE) Egyetemen vele közösen vezetett tanfolyamokon volt szerencsém megismerni és becsülni. Az általános patológia és ezen belül különösen a hepatológia kiemelkedő szakértője és tudományos művelője, aki végigjárva az orvossá válástól a professzorságig vezető út összes göröngvös szakaszát, közreadja az általa szerzett tapasztalatokat.

Minden benne van ebben a könyvben, ami a jövő orvosának útmutatóként szükséges. Az egyetemi évektől (nagyon kemény munkával és tanúlással járó évek, de egyben a fiatalság, a vidámság, a sport és a kultúra felszedegetésének ideje is) a kezdő orvos problémáin át a befutott, boldog életet kialakító önálló szakember életéig minden fontosat felölel.

A minden téren őríási mennyiségű tapasztalatot felhalmozott szerző kitűnő tanácsokkal látja el a kezdőket, akik poszteren, előadáson, közleményíráson át szeretnék megismertetni a szakmával magukat. Szó van itt minden fontos tényezőről a folyóiratok impakt faktorától a citációs indexig, a hazai közlés kötelező voltától a nemzetközi folyóiratokban történő publikációk elfogadtatásának nehézségéig. Nagyszerű saját példái vannak arra, hogy a nehéz években miként lehetett kellő bölcsességgel áttörni a külföldi kapcsolatok elé emelt falakon. (Saját példám: Japánnal nem volt postai kapcsolat, de az ottani kollégákkal úgy tudtam levelezni, hogy címüket feltüntettem a borítékon, odaírva a várost is (Tokyo) de országgént Svájcot jelöltem meg. Mind a magyar, mind a svájci posta volt olyan bölcs, hogy a levelem kijutott a rendeltetési helyére.)

Olyan nagyon fontos kérdést is tárgyal, mint az emberi kapcsolatok, viszonyok kérdését az egészségügyi intézetekben, kórházakban, ügyeletben. A főnök és a beosztott kapcsolatát, a tegeződést (noha a könyvben az olvasót tegezi) nagyon helyesen csakis kölcsönös egyenlőség elismerésének alapján tartja elfogadhatónak.

Részletesebben ír a tudományos kutatásról. Hiányolom egy technikai és egy lényegi kérdés említését. A technikai a power point programmal készíthető vetíthető anyag. Ezzel a programmal ma már mindent el lehet készíteni, szövegtani metszet is vetíthető vele, és a vetítés sötétítés nélkül is lehetséges, mindössze komputer és megfelelő projektor kell hozzá. A másik a klinikai kutatásban a legfontosabb módszernek, az RCT-nek (randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat) említése. Nyilván ezt takarja az említett prospektív vizsgálat.

Külön foglalkozik igen helyesen a vezetés különböző szintjein lévő speciális kérdéseivel, amik azok számára is fontosak, akik nem jutnak el eddig; minden orvosnak szüksége van annak ismeretére, miként történik a szakmában a döntés a szakmai kérdésekben.

Külön kiemelem az etikáról vallott igen becsületos és értékes nézeteit. Szakmánk tele van csapdával, mindenki hibázhat, és ha el lehet követni valamilyen hibát, az be is következik. Eltitkolni tilos, és azonnal mindent meg kell tenni a korrekcióra. Külön választja a hibát, a vétséget és a hatóságok elé tárandó bűnt. Míg az első kettő mindannyiunk okulására szolgál, az utóbbi oka a hanyagság, a felelőtlenség, és eltitkolni nem szabad, a hatóságokra tartozik megítélése.

A könyv hézagpótló, olvasmányos, sok benne a konkrét tapasztalati élmény. Kiemelem őszinteségét és magas fokú erkölcsiségét.

Jávor Tibor dr.

Osvai László: Az esztergomi Vaszary Kolos kórház története 1902–2002

Pulmo-Dent Bt., Esztergom, 2002
340 oldal, 195 kép

Esztergom nemcsak a magyar városok egyike, hanem kitüntetetten Szent István városa is. Ennek külön jelentősége van a Vaszary Kolos (1832–1915) hercegprímás, bíboros érsek által alapított esztergomi *Kolos Kórház* centenáriuma, illetve a magyar millennium kapcsán (a kórházat is 1896-ra „gondolták” eredetileg).

Már 1835–1902 között is működött *Kór- és szegények háza* a mai Kosuth u. 62. sz. alatt. Ezt megelőzően pedig a *Budai Irgalmas barátokhoz* folyamodtak az esztergomi betegek.

A város *egyesítési ünnepe* 1895. július 8-án volt, amikor Szentgyörgymező, Szenttamás és Víziváros községek csatlakoztak Esztergomhoz.

A szerző kötetében mintának tekintette Szállási Árpád 1987-ben kiadott *„Szegényháztól a kórházig. Esztergom egészségügyének története”* című munkáját, amely az orvostörténelmi irodalmi gyakorlatnak megfelelően már elhagyta az orvosi nevek elől a „dr” rövidítést.

Hosszú előkészületi munkálatok után a 80 ágyas új kórház építésének első kapavágását csak 1900. július 10-én tették meg az Esztergom szabad királyi város által átengedett értékes telken (a mai Petőfi u. és Babits u. közötti részen). A *Kórházépítő Bizottság* 1901. december 12-én vette át a munkát az építőktől. Az intézmény 1902. december 28-án készült el véglegesen, a kápolnával együtt.

Az *avatási ünnepség* 1902. január 2-án volt. Egyházi feladatai miatt ekkor Vaszary Kolos bíboros hercegprímás nem tudott jelen lenni, s ezért 1902. szeptember 1-jén az új Kolos Kórházban *zárókövetelési ünnepséget* is tartottak (az 50 000 korona alapvető adomány után a hercegprímás még az Esztergom szab. kir. város képviselő-testülete által felvett kölcsön évi 2000 koronát kitevőkamatjának a törlesztését is elvállalta, élete végéig). A nagylelkű adományokat a város azzal hálálta meg, hogy már 1899. június 5-én elhatározta a közgyűlés az esztergomi *Kolos Kórház* névadást, s Vaszary Kolost pedig hivatalosan is az intézmény védnökének tekintették. A főispán 1896. április 5-én *Gönczy Bélát* (1868–1933) nevezte ki az új létesítmény első igazgató főorvosává, aki sebész főorvosként is 37 évig állt a kórház élén. Hasonló nagy egyéniség volt *Eggenhofer Béla* (1899–1950), aki ezt követően 25 éven át vezette sebész kórházigazgató főorvosként az intézményt.

A Kolos kórházban a betegápolást a *Szatmári Irgalmas Nővérek* végezték. A rend egyik ága még 1842-ben Szatmárnémetiben nyitotta meg rendházát, míg első zárdájuk 1852-ben Pínkafőn létesült. A Szatmári Irgalmas nővérek központja az I. világháború után Esztergom lett.

A Simon János bíbornok által alapított esztergomi érseki *Vörös Kereszt Kórházat* 1919. december 19-én Csernoch János bérbe adta Esztergom városának. Ettől kezdve hivatalosan: *„Esztergomi Simor Kórház”* az elneve-

zése és Vándor Ödön lett a főorvosa, míg a Kolos Kórház vezetője Hamza József főorvos lett.

Gönczy Béla igazgató a Kórházbizottság 1925 novemberi ülésén így fogalmazott: „elérkezett az ideje annak, hogy a kórház saját falai között adja meg magának a lehetőséget a továbbfejlesztésre a nélkül, hogy a Simor Kórházat magára hagyja”. Ekkor a Kolosban már 120, a Simorban 80 ágy volt rendszeresítve.

Csak 1929-ben fordult elő, hogy a kórház deficit nélkül zárt. Egyébként mindig komoly, sőt egyre növekvő tartozásai voltak a finanszírozás hibái miatt: a költségeket hiányosan és késve utalványozták.

A II. világháború végén frontvonalba került a város, s 1944. december 30-án még a kórházat is (!) légitámadás érte, légópincében voltak a betegek és a műtétek is.

Nagy nehezen rendeződött a helyzet, s 1975. június 27-én az esztergomi kórház 684 ágyával a megye jelenleg legnagyobb kórháza, megelőzi „a megyei kórházat is” (Tatabánya).

Híres „nagy betegek” volt a kórháznak Babits Mihály, aki 1941. IV. 10–14. és V. 19 – VIII. 3. közötti időszakban feküdt itt.

Áldori Mór (1845–1920) már 1910. augusztus 20-án a hatalmas *ünneplő tömeg* ellátására „a Bazilika harangtornyának alsó szintjén orvosi segélyhelyet telepített”. Hasonlóan nagy

feladatot jelentett az egészségügyi ellátás számára a szabadsághős *Mindszenty József* bíboros hercegprímás 1991. V. 3–4-i esztergomi újratemetése (50 000 ember) és *II. János Pál pápa* 1991. VIII. 16-i itteni látogatása is.

Csak 1993. október 23-a óta utal *emléktábla* az I. sz. Sebészeti Osztály falán: a *sötétkapui 56-os áldozatokra*, s a sebesülteket ellátó kórházi és mentőállomási dolgozókra, valamint a *kórházi munkástanácsra*.

Nagy esemény volt 2001. október 13-án a *Mária Valéria-híd* újbóli átadásakor az Esztergomi Királyi Várban megtartott magyar–szlovák orvos-találkozó.

Ugyancsak figyelemre méltó fordulat, hogy 2001. november 29-én a megyei közgyűléstől „visszakapta tehát 100 éves kórházát Szent István városa.”

Az *Irodalomjegyzék* 297 tétele jelzi az alapos kutatómunkát. Ebből több mint 10% a *Kór-Lap* c. lapból (1991) származik, ami a helyi egészségügyi sajtó „hasznát” tükrözi.

Nincsen arra lehetőség, hogy minden fontos szemponttal külön foglalkozzunk. Szólni kell azonban a szerzőről: Osvai László tüdőgyógyász főorvosról, aki két évi kutatómunka alapján egyedül írta meg az értékes könyvet. Megkönnyíthette volna az olvasó helyzetét, ha lépten-nyomon nem szakítaná meg a 100 év elbeszélését hosszabb-rövidebb életrajz. Eze-

ket külön fejezetben, *függelékben* ideális elhelyezni, s pusztán a főszereplők pályafutását indokolt bemutatni az események során. Ettől függetlenül nagyon értékesek és pótolhatatlanok az életrajzi adatok. Figyelemre méltó a kötetben bemutatott *195 kép* is, s összefoglalta a *betegbiztosítás* (OTI), valamint a *fogorvoslás* helyi történetét is.

De megismerhettük az 1905–1959 években a kórházban dolgozó „*orvosgyakornokok törzskönyve*” alapján 132 fő megmaradt adatait. Egyedülállóan értékes, hogy összegyűjtötte az 1902-től a kórházban vagy annak ellátási területén dolgozó 700 orvos tömör életrajzát (összesen: 832 orvos), névsorba szedve. Mindezek alapját képezik a tervbe vett *kórházi múzeumnak*.

Végezetül Osvai László *vallomását* idézem a hátsó borítólapról: „Néhány hónap múlva 50 éves leszek. Az első 25 évet a fővárosban töltöttem. Itt végeztem el az egyetemet, de orvosásként már Esztergomban váltam. Belgyógyász és tüdőgyógyász szakképesítést szereztem, és jelenleg a Tüdőgondozót vezetem. Szeretem ezt a várost. Itt alapítottam családot, és itt született mind a négy gyermekem. Szeretem ezt a kórházat. Ennek egy megnyilvánulása, *bizonyítéka ez a könyv*.” De a kórházi múzeumból is lehet majd könyvet írni.

Fazekas Árpád dr.

HÍREK

XIII. Dunántúli Diabetes Hétvége Tihany, 2003. március 7–9.

A Pannon-Diab Munkacsoport, a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centrum, az „Alapítvány a Cukorbetegéért”, a Four-med Kft. Gyógyház Veszprém és a Magyar Diabetes Társaság (MDT) 2003. március 7. és 9. között rendezte meg a XIII. Dunántúli Diabetes Hétvégét a Club Tihanyban.

A rendezvény fő témái:

- A szív-érrendszeri megbetegedések megelőzésének lehetőségei 2-es típusú diabetesben
- A metabolikus szindróma kezelése (az MDT metabolikus munkacsoport

módszertani ajánlásának bemutatása), és a 2-es típusú cukorbetegség megelőzése

- A háziorvos, a gyermekorvos és a belgyógyász, valamint a társszakmák kapcsolatrendszerének szerepe a cukorbetegség korai felismerésében, kezelésében és a szövődmények megelőzésében

- A folyamatos vércukor monitorozás (glukóz-szenzor) szerepe a kutatásban és a klinikai gyakorlatban

- Korai inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben

- Asszisztált reprodukció cukorbetegségben

- Esetismertetések kiscsoportban (új terápiás lehetőségek, háziorvosi és gyermekorvosi aktualitások)

A hétvége háziorvos, belgyógyász, gyermekgyógyász, kardiológus, nefrológus, neurológus, szemész, sebész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvosok és szakdolgozók számára hivatalos, pontszerző továbbképző oktatási program.

A Magyar Diabetes Társaság „diabetológus orvosa” címének megszerzé-

séhez is elismert továbbképzésnek számít.

Jelentkezési lap igényelhető:

(06-88) 406-354-es telefonszámon, a (06-88) 401-135-ös faxszámon és a veszpd diab@axelero.hu e-mail címen, illetve letölthető a www.diabet.hu honlapról.

Jelentkezési határidő: 2003. február 15.

Felhívás

Az „Association le Pont Neuf” szervezésében lehetőség nyílik franciaországi ösztöndíjra.

Jelentkezési határidő: 2003. március 31.

Információ: Dr. Erdős Andrea

Telefon: (06-30) 914-5236

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) felnőtt háziorvosi paraxisjog azonnal eladó. Csatlolt község nincs, hétközi és hétvégi ügyelet van.

Tel: (06-96) 241-982

(06-20) 423-6167

Kiadó a belvárosban bőrgyógyászati, belgyógyászati tevékenységre alkalmas kultúrált helyiség.
Telefon: 337-4380

Tájékoztató és meghívó

A Családorvos Kutatók Országos Szervezete (CSAKOSZ) II. Kongresszusát 2003. február 28-án és március 1-jén „Kutatás és praxis” címmel rendezik meg Debrecenben, a Lovardában, a Debreceni Egyetem Konferenciaközpontjában.

A kongresszus szervezőbizottságának elnöke:

Prof. Dr. Ilyés István (Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum)

Technikai szervező:

Dr. Udvarhelyi Ágnes (AGNUS-MED Kft, Budapest)

Tervezett program

2003. február 28.

10.45 Megnyitó

11.00–12.30

Kutatás és orvosi gyakorlat (plenáris ülés, felkért előadókkal) (Az elméleti orvostudományi kutatások és az egészségügyi ellátás; A gyógyító tevékenység tudományos megalapozottsága; Kutatás és egészségügyi alapellátás)

12.30–13.30 Munkaebéd

A bizonyítékon alapuló orvoslás és az ellátás minősége (tanfolyam)

(A bizonyítékokon alapuló orvoslás jellemzői; Kutatási módszerek és a bizonyítékok erőssége; A szakirodalom kritikus tanulmányozása; A praxisaudit módszertani kérdései)

16.00–16.30 Kávészünet

16.30–18.30 Szabad előadások

Háziorvosi tudományos vizsgálatok eredményei

20.00 Fogadás

2003. március 1.

8.30–11.00 Bizonyítékokon alapuló farmakoterápia

Előadások a háziorvosi gyakorlat szempontjából fontos farmakoterápiás kérdésekről, felkért előadókkal

11.00–11.30 Kávészünet

11.30–13.00 A CSAKOSZ közgyűlése

13.00–14.00 Munkaebéd

14.00–15.00 Egészségpolitikai fórum

15.00 A kongresszus zárása

A kongresszusra ezúton tisztelettel meghívjuk.

Prof. Dr. Nagy Lajos

a CSAKOSZ elnöke

Prof. Dr. Ilyés István

a kongresszus elnöke

Részvételi szándékát az alábbi adatok megküldésével jelezheti: Név, munkahely, levelezési cím, egyéb elérhetőség (tel/fax, e-mail); kíván-e előadást tartani, kéri-e „Előadás bejelentőlap” megküldését, kéri-e tájékoztatást a szolgáltatások igénybevételéről és szállásmegrendelésről. A jelentkezési lapot kérjük aláírni.

A jelentkezést az alábbi címre várjuk: AGNUS-MED Kft., 1114 Budapest

Eszék u. 4/a. fszt. 1.

Tel./fax: (06-1) 365-1668

e-mail: agnusmed.anges@axelero.hu

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **MAZSIHISZ Szeretetkórház** (1145 Budapest, Amerikai út 53–55.) kollégák jelentkezését várja ügyeleti munka ellátására *belgyógyász* szakorvos vagy licence vizsgával rendelkező *rezidens* személyében.

Részletek megbeszélésére a következő telefonszámokon kérjük hívását: 251-9568 *Dr. Deutsch Zsuzsanna* orvosigazgató, vagy 251-3260 *Dr. Galambos Sándor* osztályvezető főorvos.

A **MAZSIHISZ Szeretetkórház** orvosigazgatója pályázatot hirdet a kórház *Belgyógyászati Osztályán* (gerontológiai profil) *egy fő belgyógyász szakorvos* vagy *közvetlen szakvizsga előtt álló kolléga* részére.

Pályázatot a következő címre kérjük: *Dr. Deutsch Zsuzsanna orvosigazgató*, Budapest, 1145 Amerikai u. 53–55. Telefon: 251-9568

Szentgál község Önkormányzatának Képviselő Testülete a Szentgál községben újonnan kialakított gyer-

mekorvosi körzetben a *gyermekorvos* álláshelyre területi ellátási kötelezettséggel pályázat kiírását rendeli el az alábbi feltételekkel:

A gyermekorvosi szolgálat közalkalmazotti vagy vállalkozási formában ellátható.

Szakmai feltétel a 4/2000./II. 25./Eü. M. rendeletben előírtak.

Csatolandók: részletes önéletrajz, orvosi diploma, gyermekorvos szakvizsga és szakképesítést igazoló okiratok hitelesített másolata.

A gyermekorvosi álláshoz a szolgálati lakás biztosítása megoldható.

Az állás betölthető az elbírálást követően.

Pályázat benyújtásának határideje: Az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.

Cím: Szentgál község Polgármestere 8444 Szentgál, Fő utca 11.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Telefon/fax:

(06-53) 351-761] pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra 2 fő belgyógyász szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
- magyar állampolgárság
- MOK tagság igazolása
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma és szakvizsga-bizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Elek Attila dr.* igazgató főorvostól, tel: (06-53) 351-761

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szébeni 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 hatásfokkal 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 kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 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 mérgezők okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris 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: 6300 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben
empirikusan
2 x 1 tabl./die



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 4. szám

2003. január 26.

560 Ft

A pitvarfibrilláció patogenezise és klinikai jelentősége	155
TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK	
A nephropathia diabetica kezelése	165
KLINIKAI TANULMÁNYOK	
Felnőttkorban megjelenő Still-betegség – 18 eset kapcsán	173
A páasztázó- és repülőpont-technikával végzett fotorefraktív keratectomia eredményei hypermetropiában	179
AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA	
A májcirrhosis	187
IN MEMORIAM	
Dávid Károly (1942–2002)	199
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	201
HÍREK	207



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



ÚJ GENERÁCIÓ

ZANIDIP

lercanidipin

MEMBRANOFIL KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓ

NAPI 1X

TERÁPIA + PREVENCIÓ

» 24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG*
a veszélyes reggeli órákban is

» ANTIANGINÁS HATÁS**

» KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG***
(Elypse, Cohort study)

» CÉLSZERV VÉDELEM****



* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 62: 236-253; 2001
** Am. J. Ther. 2002; 9: 444-453
*** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940
**** Salvetti A: (abs) 11th Eur Meeting on Hypertension 2001 Milano

Kwizda
Pharma

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

M
MEDICO UNO

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 4. szám – 2003. január 26.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Oszvách 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 Gézáne dr., Ince Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
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 4. szám – 2003. január 26.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

January 26., 2003. Volume 144. No. 4.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A pitvarfibrilláció patogenezise és
klinikai jelentősége
Fazekas Tamás dr., Csanádi Zoltán dr., Varró András dr. 155

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

A nephropathia diabetica kezelése
Barna István dr. 165

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Felnőttkorban megjelenő Still-betegség –
18 eset kapcsán
Kádár János dr., Petrovicz Edina dr. 173

A pásztázó- és repülőpont-technikával végzett
fotorefraktív keratektómia eredményei
hypermetropiában
Resch Miklós dr., Popper Mónika dr. 179

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A májcirrhosis
Kommentár: Szende Béla dr. 187

IN MEMORIAM

Dávid Károly (1942–2002)
Horváth Gábor dr. 199

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

HÍREK 207

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

207

The pathogenesis and clinical significance
of atrial fibrillation
Fazekas, T., Csanádi, Z., Varró, A. 155

THERAPEUTIC ARTICLES

Therapy of diabetic nephropathy
Barna, I. 165

CLINICAL STUDIES

Adult onset Still's disease – a survey of 18 cases
Kádár, J., Petrovicz, E. 173

Comparing the results of scanning and flying spot
technologies in photorefractive keratectomy
(PRK) of hypermetropia
Resch, M., Popper, M. 179

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

Cirrhosis of the liver
Commentary: Szende, B. 187

IN MEMORIAM

Dávid Károly (1942–2002)
Horváth, G. 199

FROM THE LITERATURE

201

NEWS

207

A pitvarfibrilláció patogenezeise és klinikai jelentősége

Fazekas Tamás dr.¹, Csanádi Zoltán dr.² és Varró András dr.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)¹
II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Centrum (igazgató: Forster Tamás dr.)²
Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet (igazgató: Varró András dr.)³

A szerzők összefoglalják a pitvarfibrilláció epidemiológiájával, osztályozásával és etiopatogenezeisével kapcsolatos korszerű ismereteket, valamint bemutatják azokat a szív-elektrofiziológiai eltéréseket, amelyeknek szerepe van a pitvarremegés elindításában és/vagy fönntartásában. Felhívják a figyelmet arra, hogy a pitvarfibrilláció a leggyakoribb humán szívritmuszavar, melynek prevalenciája a lakosság átlagos élettartamának emelkedésével egyre nő. A pitvarfibrilláció megduplázza az összhalálozást, klinikailag számottevő hemodinamikai eltéréseket és tüneteket okoz, s az arrhythmiára visszavezethető hospitalizációk csaknem feléért felelős. A kórkép etiopatogenetikai sokszínűsége miatt a legfontosabb diagnosztikus teendő az alapbetegség, az arrhythmiasubsztrát, valamint a hajlamosító és kiváltó tényezők meghatározása, ez teszi ugyanis lehetővé a beteg számára az optimális gyógyító eljárás kiválasztását. A legújabb prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a jövőben bizonyos betegcsoportokban már nem kell okvetlenül a sinusritmus helyreállítására és megtartására törekedni, mivel a hatásos orális kumarin-kezeléssel egybekötött gyógyszeres kamrafrekvencia-kontroll ugyanolyan túlélési esélyt és életminőséget biztosít a beteg számára, mint a megelőző évtizedekben előnyben részesített sinusritmusörző gyógyszeres és/vagy elektromos cardioverzió(k) végzésén és preventív antiarrhythmias farmakoterápián alapuló kezelési stratégia.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, epidemiológia, osztályozás, halálozás, morbiditás, etiopatogenezis, elektromos remodelling

The pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation. The authors review the current knowledge relating to the epidemiology, classification and pathogenesis of atrial fibrillation, and then discuss those cardiac electrophysiological changes that play roles in the initiation and/or maintenance of atrial fibrillation. They draw attention to the fact that atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in humans, its prevalence increasing continuously with the increase in average lifespan of the population. Atrial fibrillation doubles all-cause mortality, it gives rise to considerable haemodynamic alterations and clinical symptoms, and it is responsible for almost half of the cases of hospitalizations attributable to arrhythmia. Because of the great pathogenetic variety, the most important diagnostic task is to establish the nature of the underlying disease, the arrhythmia substrate, and the predisposing and triggering factors; this permits selection of the therapeutic procedure that is optimum for the given patient. The results of the most recent prospective randomized clinical trials indicate that, in certain groups of patients, it will no longer be absolutely necessary in the future to strive to restore and maintain sinus rhythm: effective oral anticoagulant treatment in combination with pharmacological ventricular rate control ensures the same survival chances and the same quality of life for the patient as those achieved in earlier years with the preferred sinus rhythm-preserving treatment strategy based on pharmacological and/or electrical cardioversions and prophylactic antiarrhythmic drug therapy.

Key words: atrial fibrillation, epidemiology, classification, mortality, morbidity, pathogenesis, electrical remodelling

A supraventricularis tachyarrhythmia prototípusa a pitvarfibrilláció (PF), melyet csaknem 100 éve ismerünk: a legelső PF-t szemléltető elektrokardiogra-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: PF = pitvarfibrilláció; PL = pitvarlebegés; WPW = Wolff-Parkinson-White; AV = atrioventricularis; VT = ventricularis tachycardia; VF = kamrafibrilláció; CHF = pangásos szívelégtelenség; AAD = antiarrhythmias gyógyszer; SR = sinusritmus; CaV = cardioverzió; VP = vena pulmonalis; AES = pitvari extrasystole; TEE = transoesophagealis echokardiográfia; BPD = bal pitvari átmérő; RKV = randomizált, kontrollós vizsgálat; AMI = akut myocardiuminfarctus; CV = ingerületvezetési sebesség; ERP = effektív refrakter periódus; APD = akciós potenciál időtartam; MAP = monofázisos akciós potenciál; GJ = gap junction

mot Einthoven publikálta 1906-ban (17). A csaknem évszázados történet ellenére a PF mindmostanáig a legtitokzatosabb szívritmuszavar, és az esetek jelentős részében véglegesen még ma sem gyógyítható (45). Legfőbb jellemzője a pitvarok rendkívül gyors (> 400/min) és kaotikus elektromos tevékenysége, amely a mechanikai pitvarfunkció kieséséhez és szabálytalan, „abszolút arrhythmias” kamraműködéshez vezet. A PF EKG-képe nagyon jellegzetes: a szabályos pitvari depolarizációt megjelenítő P-hullámok helyett a QRS-komplexusok között különböző alakú és nagyságú, időben teljesen rendezetlenül jelentkező fibrillációs (f) hullámok láthatók. PF idején az irreguláris kamrai aktiváció és összehúzódnás frekvenciáját a „szűrőfunkciót” betöltő, a kamrákat az

extrém pitvarfrekvenciától megvédő atrioventricularis (AV) csomó elektrofiziológiai tulajdonságai, a szívet beidegző autonóm idegrendszer pillanatnyi tónusa és ha folyik ilyen típusú kezelés az AV-ingerületvezetésre ható gyógyszerek határozzák meg (31). Előfordul, hogy a kamraműködés a PF főnnálása ellenére szabályos: ilyen klinikai állapot a teljes AV-blokk, a (nem ritkán digitális-túladagolásra visszavezethető) junctionalis ritmus, a ventricularis tachycardia és a kamrai pacemakerkezelés. A magas frekvenciájú, széles és ütésről ütésre változó QRS-komplexussal járó, irreguláris ún. „FBI”-tachyarrhythmia (FBI = fast, broad, irregular) AV-járulékos köteg jelenlétére (WPW-szindróma) utal, de a széles-QRS-tachycardia hátterében állhat régi, organikus vagy a tachycardia talaján kialakuló, funkcionális (frekvenciafüggő) Tawara-szár-blokk is. Az RR-intervallumok időtartamának változékonysága, a rövid-hosszú-rövid RR-szekvenciák ismétlődése miatt PF-ban viszonylag gyakoriak a széles QRS-komplexussal (jobb vagy bal Tawara-szár-blokk mintával) járó supraventricularis ütések, amelyek a Tawara-szárak refrakter periódusának hosszú RR-ciklus-hosszt követő megnyúlása következtében a következő rövid RR-időköz lezárásaképpen jelentkeznek (Gouaux–Ashman-jelenség); ezeket az aberránsan vezetett pitvari ütések természetesen az EKG alapján el kell különíteni a kamrai extrasystoléktól. Nem túlságosan ritka, hogy a PF spontán módon, vagy valamilyen gyógyszer hatására pitvarlebegésbe (PL) megy át és *vice versa*, s előfordulnak olyan betegek is, akiknél a PF és a PL egyidőben fordul elő (47).

Ilyenkor rendszerint arról van szó, hogy a libegő jobb pitvart egyetlen, nagy átmérőjű anatómiai körpályán újra és újra körbefutó ingerület depolarizálja (*single-loop macro-reentry*), míg a csillámló bal pitvar kaotikus aktivációjáért 3–6 egy időben jelen lévő, néhány cm átmérőjű, rendszerint csonka és rövidebb-hosszabb propagáció után kialakuló, majd újraébredő funkcionális reentry-kör (*multiple wavelet reentry*) felelős (19, 47). A két pitvari tachyarrhythmia-formát azonban a PF ↔ PL-konverzió és az átmeneti formák létezése, valamint az elektrofiziológiai mechanizmus tekintetében kimutatott rokon vonások ellenére az eltérő terápiás teendők miatt el kell különíteni egymástól, s erre a 12 elvezetéses EKG hozzáértő elemzése alkalmat kínál. A PL típusos formájának „lűrészfogszerű” EKG-képet a regulárisan, általában több elvezetésben megjelenő, 280–320/min frekvenciájú F-hullámok határozzák meg. PF-ban is előfordulhat, hogy egy vagy akár több elvezetésben időszakosan F-hullámszerű, de szabálytalan és inkonzisztens pitvari aktivációs hullámok láthatók. Ezt az EKG-képet régebben gyakran fibrilloflatternek neveztük, klinikailag azonban PF-nak kell tekinteni és úgy is érdemes kezelni.

Tanulmányunk célja a PF-val kapcsolatos új szív-elektrofiziológiai és klinikai ismeretek összefoglalása. A témakör új keletű hazai áttekintésének időszerezését a gyorsan bekövetkező, gyökeres szemléletváltás és a 2001 októberében közreadott, nemzetközi szakértők egyöntetű véleményén alapuló PF-vezérfonal (20) is indokolja. A PF-val összefüggő morbiditás-/mortalitásnövekedés egyik legfontosabb tényezője a szabályos mechanikai pitvarműködés kiesése, ami thrombusképződéshez és fokozott embo-

lia-veszélyeztetettséghez vezet. Ezzel a szövőd-ménnyel, valamint a véralvadást gátló terápiával ebben a dolgozatban nem foglalkozunk. A jelen publikáció célja a PF epidemiológiájának, kóreredetének, osztályozásának és elektrofiziológiai mechanizmusa-inak összefoglalása.

A pitvarfibrilláció epidemiológiája, nómenklatúrája és klinikuma

A PF a leggyakoribb humán szívritmuszavar, amely az ischaemiás szívbetegség és a pangásos szívelégtelenség (CHF) mellett joggal tartható korunk harmadik cardiovascularis epidémiájának. Prevalenciája 0,5–1%-ra becsülhető, Ázsiában ennél ritkább (9). Előfordulási gyakorisága az átlagéletkor növekedése és az idős emberek számának emelkedése következtében drámaian nő: a 60 év feletti populációban a prevalencia már 5–9%, a 70 év fölötti népességben pedig 11–17% (9, 15). A PF férfiakban másfélszer gyakoribb, mint nőkben, a nőbetegek abszolút száma azonban a „gyengébb nem” hosszabb élettartama miatt nagyobb (9). Az életkorral párhuzamosan növekvő prevalencia/incidencia többtényezős eredetű: 1. az egyik ok a progresszív microfibrosis és kollagén-szaporulat, ami a pitvari anisotropia növekedéséhez és az ingerületvezetés reentry-készséget növelő lelassulásához vezet; 2. egy másik tényező az idős korban rendkívül gyakori magasvérnyomás-betegségre visszavezethető bal kamrai falmerevségfokozódás és compliance-csökkenés, ami pitvarfalfeszüléshez („stretch”), dilatációhoz és a pitvari vulnerabilitás fokozódásához vezet; 3. az élettartamot megnyújtó terápiás eljárások (thrombolysis, percutan coronariaintervenciók, β -receptor-blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim gátlók) térnyerésével egyre nő azon idős organikus szívbeteggek száma, akiknél előbb-utóbb PF is megjelenik (15, 20). Az itt ismertetett epidemiológiai adatok a nem klasszifikált PF előfordulási gyakoriságára vonatkoznak, az etiopatogenetikai szempontból különböző klinikai formák (1. táblázat) előfordulási gyakoriságát ma még alig ismerjük.

Másrésztől több klinikai tanulmány szolgáltatott bizonyítékokat arra nézve, hogy a betegek 30–45%-ánál egyéb ok miatt végzett vizsgálat, szűrés során, véletlenül fedezik fel a tünetmentes PF-t (9). Újabb, tartós EKG-monitorozással végzett vizsgálatok arra is fényt derítettek, hogy paroxysmalis PF esetén csupán minden 12. roham okoz panaszt, a közbülsők tünetmentesek (35), arról a köztudott tényről nem is szólva, hogy az állandósult „normofrekvenciás” PF nem ritkán asymptomás. Alapos okunk van tehát feltételezni, hogy a PF prevalenciájára és incidenciájára vonatkozó adatok inkább alulbecsülik a betegség valódi gyakoriságát (9). A PF-ban szenvedő betegek hatalmas és egyre növekvő tömege alapján az is nyilvánvaló, hogy a terápia elsődleges eszköze még hosszú ideig a gyógyszeres kezelés marad.

A PF nómenklatúrájával kapcsolatos vitát évtizedeken át „bábeli zűrzavar” jellemezte, a 2001-ben közreadott PF-vezérfonal (20) összeállítói azonban

1. táblázat: A pitvarfibrilláció etiopatogenetikai osztályozása

Cardiovascularis megbetegedések

Hypertonia/balkamra hypertrophia
 Pangásos szívelégtelenség
 Koszorúér-betegség/akut szívizominfarktus
 Szívűtét, mellkassebészeti beavatkozás
 Veleszületett/szerzett szív(billentű)hibák
 Cardiomyopathiák (mindhárom típus)
 Gyulladásos szívbetegség (endo/myo/pericarditis)
 Sinuscsomó-betegség („tachy-brady” szindróma)
 Manifeszt (WPW) vagy rejtett járulékos AV-köteg
 Intraatriális szövetmassza (myxoma, thrombus)

Cardiopulmonalis kórképek

Heveny tüdőembólia
 Pneumonia
 Krónikus obstruktív légúti betegségek

Szisztémás betegségek és egyéb hajlamosító tényezők

Hyperthyreosis (manifeszt, szubklinikai)
 Elektrolitzavarok (hypokalaemia)
 Heveny alkoholabúzus („holiday heart”)
 Hangulatjavító szerek (kokain, Ecstasy, koffeintartalmú italok)
 Gyógyszerek (pl. hörgőtágító és egyéb β -adrenerg-agonisták)
 Öröklődő/familiális AF
 Phaeochromocytoma

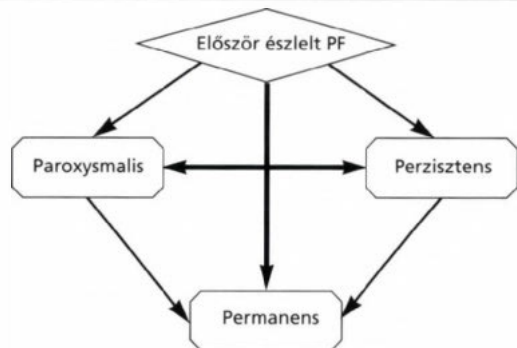
már egy egyszerű, terápiás szempontból is hasznos klasszifikációt mutattak fel, amely a ritmuszavar időbeli megjelenésén és viselkedésén, valamint a klinikai lefolyáson alapul (1. ábra). A PF első észlelésekor általában nem tudjuk, mióta áll fenn a ritmuszavar, és abban sem lehetünk biztosak, hogy valóban a legelső epizóddal állunk-e szemben, hiszen a betegnek már korábban is lehettek tünetmentes paroxysmusai; az „először kimutatott” megjelölés használata mégis célravezető, mert számos olyan beteg van, aki (valamilyen praecipitáló betegség/tényező, pl. tüdőembólia, posztoperatív pericarditis, alkoholabúzus vagy metilxantin-tartalmú élelmiszer-excesszus kapcsán) csak egy PF-s epizódon esik át, s a ritmuszavar többé nem tér vissza. Ha a visszatérő PF-s rohamok külső (orvosi) beavatkozástól függetlenül, spontán megszűnnek, *paroxysmalis* PF-ról szólunk (20); idetartozik, hogy kórházi körülmények között az új keletű PF-k 60–70%-a specifikus AAD-s keze-

lés nélkül digoxinnal, β -receptor-blokkolóval és/vagy nem dihidropiridin típusú Ca^{2+} -antagonistával végzett kamrai frekvenciakontroll idején – 24 órán belül kialszik, a sinusrhythmus (SR) helyreáll (11). A visszatérő PF *perzisztens* típusa spontán nem szűnik meg, de gyógyszeres és/vagy elektromos cardioversióval (CaV) a SR még helyreállítható. *Permanens* formáról olyankor beszélünk, ha a tartós PF sem gyógyszeres, sem elektromos CaV-val nem szüntethető meg, ill. ha az egy évnél hosszabb ideje állandóan fennálló PF-t ellenjavallat megléte vagy a beteg beleegyezésének hiánya miatt nem lehet megszüntetni. Új keletűnek általában akkor nevezzük a PF-t, ha annak időtartama az észleléskor nem haladja meg a 2 napot, vannak azonban olyan publikációk is, amelyek a *recent-onset* jelzőt az egy hétnél nem régebben fennálló pitvarremegés esetén alkalmazták. Az utóbbi disztinkció patofiziológiai és terápiás szempontból egyaránt hasznosabb, mivel egy hétnél régebben fennálló PF esetén a Na^+ -csatorna-gátló AAD-k hatékonysága gyors ütemben csökken és ezen időtartamon túl ma már előnyben részesítjük az elektromos CaV-t és a repolarizációt megnyújtó AAD-eket (45).

A PF, gyógyító beavatkozás híján, általában progresszív betegség: a paroxysmalis forma megfelelő kezelés híján idővel perzisztens, majd permanens formába alakul(hat) át, de természetesen arra is van példa, hogy a terápia hatására „egy lépésnyi” visszafejlődés következik be, és a korábban perzisztens PF-s attackok paroxysmalissá, önmegszűntetővé válnak (1. ábra; 20). Hat hónapnál hosszabb ideje fennálló, állandósult PF esetén spontán megszűnésre aligha lehet számítani.

A PF a betegek kb. négyötödében organikus szívbetegség talaján jelentkezik, de gyakoriak az olyan esetek is, amelyeknél a ritmuszavar hátterében valamilyen tüdőbetegség, szisztémás belgyógyászati kórkép (pl. hyperthyreosis) vagy más, egyértelműen azonosítható arrhythmogén tényező áll (1. táblázat). A paroxysmalis, perzisztens, ill. permanens PF-ban szenvedő betegek 30–45, 20–25, ill. 10%-ában rutin belgyógyászati-kardiológiai vizsgálattal strukturális szívbetegséget nem lehet kimutatni, és más vizsgálatok sem igazolják olyan átmeneti vagy tartós kórképek jelenlétét, amely PF-t idézhetne elő: ilyenkor magányos („lone”, „idiopathiás”) PF-ról beszélünk (20).

Ezen általában 65 évnél fiatalabb betegekben előforduló PF-forma előfordulási gyakorisága különböző populációkon végzett szűrővizsgálatok szerint széles tartományban (2–31%) változik, az azonban egy középkorú francia férfiakat (n = 7746) 23 éven át utánkövető vizsgálat (The Paris Prospective Study I) kapcsán egyértelműen igazolódott, hogy a „magányos” PF korántsem olyan jóindulatú kórforma, amint azt korábban gondoltuk: az ösztörtalitást megduplázza, a szív- és érrendszeri halálozást pedig négyeszeresére emeli (23). Ma már egyre több adat szól amellett, hogy a „lone” PF hátterében autoimmun kórfolyamat, pitvari myocarditis vagy cardiomyopathia, a pitvarizomzat autonóm idegrendszeri tónusfokozódással szembeni túlérzékenysége vagy ritkábban öröklődő génhiba [pl. a 10. kromoszóma hosszú karján (10q22–q24) elhelyezkedő génmutáció] áll (7), s az ilyen, látszólag „egész-



1. ábra: A pitvarfibrilláció klasszifikációja (20) (részletek a szövegben)

séges" szívű betegek többségében katéteres elektrofiziológiai vizsgálattal fokozott pitvari repolarizációs diszperziót, szívizom-biopsziával pedig ultrastrukturális eltéréseket, elsősorban göcs microfibrózis lehet kimutatni.

Újabb önálló csoportként szerepel a rendszerint paroxysmalis formában megjelenő ún. fokális PF, amelynek jellegzetes EKG-képe van, mivel az ilyen betegek java részében a PF-t a bal pitvarba beömlő vena pulmonalisokba (VP) nyelvszerűen betüremkedő szívizomszövet kóros ingerképésre képes sejtjeiből kiinduló, egyötöd részben fix, rövid kapcsolási idejű pitvari extrasystolék (AES) gyűjtják be: a pitvari (VP) ektópiás aktivitás közvetlenül a PF-s paroxysmus előtt eszkalálódik, párosan, ill. repetitív sorozatokban jelentkező AES-k lépnek fel, ami PF-hoz vezet (13, 22, 46).

Vannak olyan betegek is, akiknél a kaotikus pitvari elektromos tevékenység valamelyik reguláris paroxysmalis tachycardiaforma (PL, fokális pitvari tachycardia, AV-csomó reentry tachycardia, AV-járulékos köteg jelenlétén alapuló reciprok-tachycardia) elektromos dezorganizációja nyomán alakul ki; ha erre van gyanú, invazív klinikai szívelektrofiziológiai vizsgálatot kell végezni, transzkatéteres rádiófrekvenciás ablációval ugyanis nemcsak az elsődleges tachycardia iktatható ki, hanem a másodlagos PF is.

A betegek egy másik, viszonylag kicsi csoportjában a PF-s paroxysmusokat autonóm idegrendszeri tónusfokozódás váltja ki. Ennek gyakoribb formája a Coumel-típusú vagotóniás, lassú kamrai frekvenciával járó, rendszerint paroxysmalis PF 30–50 éves, „egészséges szívű” férfiakban étkezés után vagy éjszaka, nyugalomban lép fel (10), míg a ritkább adrenerg, magas kamrafrekvenciával szövődő PF fizikai megterhelés kapcsán vagy a fokozott sympathoadrenerg aktivitással járó kora reggeli napszakban jelentkezik (45). A rövid ideig tartó és/vagy tünetmentes rohamokat nemritkán csak tartós ambuláns EKG-monitorozással (Holter) sikerül kimutatni. Ezen technika segítségével a PF-s epizód föllépését közvetlenül megelőző SR-os időszak (5–15 min) szívfrekvencia-változékonysága (HRV) is meghatározható, s ilyen módon a betegek egy részében azonosítható a ritmuszavart elindító autonóm idegrendszeri trigger (18). A vegetatív idegrendszeri milió tanulmányozásának terápiás konzekvenciája lehet, hiszen vagus-főlérendeltség esetén parasympatholyticus (disopyramid, flekainid), sympathicus túlsúly esetén viszont antiadrenerg hatással rendelkező AAD (sotalol, propafenon, β -blokkoló) adásától remélhető tartós PF-szuppresszió.

Halálozás és morbiditás pitvarfibrillációban

A PF-ban szenvedők halálozása kb. kétszerese az SR-ban lévőknek (9, 28). A Framingham-vizsgálatból származó újabb adatok szerint a PF jelenléte még azon betegeknél is összefüggésben van a mortalitással, akiknél nem igazolható klinikailag számottevő cardiovascularis betegség: a PF a férfiak halálozásának kockázatát 1,9-szeresre, a nőké 1,5-szörösre emeli (4). A leggyakoribb halálok PF-ban a cardio-

emboliás eredetű ischaemiás stroke, melynek kockázata az életkortól, a cardialis alapbetegségtől és a hajlamosító társbántalmaktól függően kettő-hétszerese az SR-os populációénak (20, 28). Az emboliáért felelős, az esetek kb. 90%-ában a bal pitvari fülcsében elhelyezkedő thrombus transoesophagealis echokardiográfiás (TEE) vizsgálat segítségével jól kimutatható. Mivel a PF-ban bekövetkező és a ritmuszavar fennállásával párhuzamosan progrediáló (elektro)patológiai és haemostaseológiai eltérések fő színtere a bal pitvar (42), nem meglepő, hogy a PF időtartamának és a bal pitvari átmérőnek (BPD) a meghatározásán túl értékes prognosztikus információt nyerhetünk a bal pitvari fülcsé TEE-val mérhető anterográd vérkiürülési sebességének vizsgálatával.

A thromboemboliás szövödmények hypertoniás, szívelégtelenségben és mitralis stenosisban szenvedő betegekben a leggyakoribbak, és az eddig publikált multicentrikus, prospektív RKV-ok arra utalnak, hogy perzisztens PF-ban szenvedő betegeknél orális antikoaguláns terápia mellett is viszonylag nagy arányban (5–15%) mutatható ki TEE-val pitvari thrombus (20). Mivel a pitvari vérrög jelenléte a CaV ellenjavallatát képezi, várható, hogy a PF elektív megszüntetését egyre gyakrabban előzi meg TEE-s vizsgálat. A heveny szélütést elszenvedők 15–20%-ának PF-ja van, és az ilyen páciensek halálozása kétszer-háromszor nagyobb az SR-ban lévő stroke-betegekénél. A PF-ban észlelhető mortalitás növekedés fő tényezője tehát az artériás cerebriális thromboembolisatio, de fontos szerep jut a gyors és/vagy szabálytalan kamrai ritmus káros következményeinek (systolés balkamra-diszfunkció, kamratágulat, tachycardiomyopathia), valamint a PF és a CHF gyakori társulásának: a PF prevalenciája *New York Heart Association* (NYHA) I. funkcionális stádiumban lévő betegcsoportokban 4%, NYHA II–III. stádium esetén 10–30%, IV. stádiumú betegekben már 50% (25). Ebben a nagy mortalitású kohorszban (CHF + AF) arrhythmias eredetű hirtelen halál és progresszív pumpaelégtelenségre visszavezethető szívhalál egyaránt gyakran előfordul. PF az akut myocardiuminfarctus (AMI) korai szakában 5–20%-ban fordul elő: általában nagy kiterjedésű szívizomelhalásra, pitvari ischaemia és/vagy CHF jelenlétére utal, s noha kamrafrekvencia-kontroll mellett gyakran spontán megszűnik, a megnövekedett rövid és hosszú távú halálozás független előrejelzőjének tekinthető (36, 39).

A közelmúltban adták közre az első nagy multicentrikus, 4060 beteget randomizáló prospektív vizsgálat, az *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM) régóta várt eredményeit (43, 49). Az RKV arra a kérdésre kereste a választ, vajon az SR helyreállítása és fenntartása, az ún. „ritmuskontroll” vagy a PF meghagyása mellett folytatott „kamrafrekvencia-kontroll” biztosít-e hosszabb élettartamot. A két kezelési stratégia összehalálásra kifejtett hatását viszonylag magas átlagéletkorú (70 év, 61% férfi), zömében hypertonia (71%) vagy ischaemiás szívbetegek (38%) talaján kialakuló PF-s populációban 3,5 éves átlagos után-

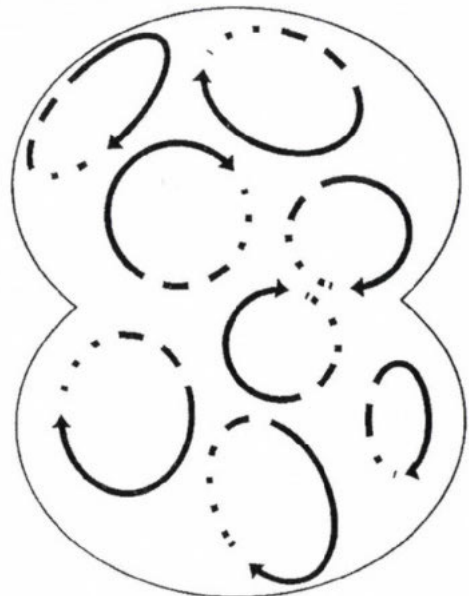
követési idő után elemezték. A beválogatott betegek 23%-a CHF-ben, 12%-a billentyűhibában, 20%-a cukorbetegségben szenvedett, s a kórelőzményben 13%-ban stroke vagy tranzienis agyi ischaemiás attack szerepelt (43). A „ritmuskontroll”-terápiában részesülők közül 353, a „frekvenciakontroll”-csoportban pedig 302 beteg halt meg, figyelemkeltő tendencia mutatkozott tehát arra nézve, hogy az SR mindenáron történő fenntartása inkább rontja a túlélési esélyt, a különbség azonban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p \approx 0,06$). A „ritmuskontroll”-csoportban gyakoribb volt a gyors (*torsades de pointes* VT; 15 vs 2) és lassú típusú (bradycardiás; 14 vs. 3) prarrhythmiaesemény, s érthető módon gyakrabban volt szükség kórházi kezelésre; a két betegcsoport életminőségében nem találtak érdemi különbséget (49). Hasonló üzenetet közvetítenek a két kezelési stratégiát összevető kisebb RKV-ok (PIAF, RACE, STAF), joggal várható tehát, hogy az elkövetkező időszakban a hosszú távú terápia megválasztása terén is szemlélet- és praxisváltásra kerül sor.

PF-ban a pitvarok systolés kamratöltő funkciójának („atrial kick”) kiesése és a gyors/szabálytalan kamraműködés következtében kb. 20–25%-kal csökken a verő- és perctérfogat (42). A pitvari nyomás kompenzatórikus növekedése pitvardilatatiohoz és az ún. mechanoszenzitív, falfeszülés hatására aktiválódó sarcolemmalis ioncsatornák („stretch-activated channels”) megnyílásához, a pitvari elektromos ingerlékenység fokozódásához vezet (5). A kamrafrekvencia csökkentésével jelentős tüneti javulás érhető el, s némileg mérsékelhető a verő- és perctérfogat-csökkenés is, de a fizikai teljesítőképesség számottevő javulása csupán az SR helyreállításával érhető el (45). Többek között ezek a mérési eredmények késztettek bennünket évtizedeken át arra, hogy mindenáron törekedjünk az SR helyreállítására és gyógyszeres fenntartására. A leggyakoribb panasz PF-ban a fizikai terhelésre föllépő nehézlégzés és fáradékonyság, de hirtelen fellépő, magas kamrafrekvenciával járó PF esetén főleg rossz systolés balkamra-funkciójú organikus szívbetegségeknél palpítatio, szédülés, eszméletvesztés, angina pectoris és tüdővízenyő is előfordul (45).

Elektrofiziológiai eltérések pitvarfibrillációban

A PF keletkezési mechanizmusára vonatkozó első hipotézisek a XX. század elején születtek (17, 31). Ezen fölvetések egyike szerint a PF egy nagy gyakorisággal kísülő pitvari ingerképző fókusz jelenlétére (*Engelmann, Winterberg*). *Sir Thomas Lewis* teóriája szerint viszont a pitvari ingerület gyors zártkörű körforgására (single-circuit reentry) vezethető vissza, s ezek kísülési, illetve körbefordulási/újraingerlődési ciklus-hossza határozza meg a pitvari aktiváció frekvenciáját (32). Már idejekorán felvetődött annak a lehetősége is (*Mines, Garrey*), hogy az ingerképző góc vagy a zártkörű reentry-pálya a szomszédos pitvarizomterü-

letek eltérő refrakter periódusainak, ill. ingerületvezetési sebességének függvényében több, egymástól független reentry-pálya kialakulásához vezethet (31). A *Moe* által avantgárd számítógépes szimulációval kidolgozott sokszoros hullám („multiple-wavelet”) hipotézis (1962) elsősorban abban különbözik a korábbi elméleti megközelítésektől, hogy az anatómiai meghatározott, fix nagyságú reentry-körök statikus állandósága helyett az újraingerlődés pillanatról pillanatra változó, dinamikus változékonyságát vetítette előre, és posztulálta, hogy az ún. funkcionális reentry-körpályák (2. ábra) számát és nagyságát a szívizom elektrofiziológiai tulajdonságai, refrakter periódusának és ingerületvezető képességének aktuális lokális értékei határozzák meg (29). A PF tartós fennmaradására akkor van lehetőség, ha a pitvarokban egyidőben jelenlévő és tovaterjedő, időről időre összeütköző (kialvó) és újraébredő, esetenként összeolvadó vagy fragmentálódó fibrillációs hullámfrontok száma minimum öt vagy hat (45). A PF perpetuációjához tehát egy ún. kritikus szívizomtömegre van szükség, amelyben, úgymond, „elfér” legalább öt-hat reentry-kör (31). A „kritikustömeg-teóriából” logikusan következik az a régi klinikai tapasztalat, miszerint minél nagyobb mértékű a pitvarágulat, annál nagyobb a valószínűsége a PF jelentkezésének és tartós fennmaradásának.



2. ábra: A pitvarfibrilláció fennmaradásának szív-elektrofiziológiai mechanizmusa: *Moe* ma is érvényes „multiple wavelet” teóriája (29) (részletek a szövegben)

Az elmúlt években újra az érdeklődés homlokterébe került a PF automatikus fókusz elmélete, fény derült ugyanis arra, hogy egyes, spontán ingerképzésre képes pitvari szívizomterületeken (vena pulmonalisok, Marshall-szalag, crista terminalis, sinus coronarius szájadék) olyan AES-k keletkezhetnek, amelyek PF-t provokálhatnak (13). *Haissaguerre* és *mtsai* a transzkatóteres térképezési technikák rohamléptű

fejlődését kihasználva rámutattak arra, hogy a PF-ben szenvedő betegek nem kis részében a paroxysmusokat a VP-okba kesztyűújszerűen betüremkedő pitvari szívizomszövetből kiinduló AES-ék indítják el (22). A két felső VP-ba benyúló pitvarizomnyelvek hosszabbak és erősebb ingerképző aktivitást is mutatnak, mint az alsó VP-okban lévőek (13). Mivel a PF-s rohamokat beindító, gyakran fix kapcsolási idejű (azonos helyről kiinduló) AES-k (46) katéteres térképezéssel lokalizálhatók és rádiófrekvenciás ablációval roncsolhatók vagy izolálhatók, ezen PF-forma klinikai jellemzése egy új, nem farmakológiai terápiás koncepció kiindulópontjául szolgált (22, 37).

Elektromos, kontraktilis és strukturális remodelling pitvarfibrillációban

Az emberi szív monofázisos akciós potenciáljának (MAP) endocardialis regisztrálására alkalmas katétertechnika úttörői, *Olsson és mtsai* már 1971-ben megfigyelték, hogy a sikeres CaV-t követő SR idején elvezetett jobb pitvari MAP-ok időtartama sokkal rövidebb a fiziológiásnál (34). Megfigyelésük alapján feltételezték, hogy a CaV után nem ritka korai PF-re-lapsus oka pitvari MAPD- és ERP-rövidülés. *Coumel* munkacsoportja paroxysmalis pitvari tachyarrhythmiaiban szenvedő betegeken végzett intracardialis szívelektrofiziológiai vizsgálatokat, és kimutatták, hogy a fokozott arrhythmiahajlamú betegekben a pitvari refrakteritás (ERP) ún. frekvenciaadaptációja károsodik (3). Ezen észlelet megértéséhez tudni kell, hogy a normális myocardium élettani működésének egyik alapvető sajátossága a repolarizáció frekvenciaadaptációja, ami alatt azt értjük, hogy a szívizomsejtek APD-je és ERP-je szívfrekvencia-növekedés hatására rövidül, szívfrekvencia-csökkenés hatására pedig megnyúlik. A PF-kutatásban harminc éve élenjáró *Allsise és mtsai* 1995-ben publikált eredményei új korszakot nyitottak a PF elektrofiziológiai mechanizmusainak megismerése terén (2, 48).

Előzetes műtét során olyan számítógépesen vezérelhető ún. fibrillátor pacemakert helyeztek altatott kecskék pitvarfülcéire, amelyekkel elektromos úton, magas frekvenciájú sorozat(burst)-ingerléssel PF-t lehet kiváltani; a készüléket úgy építették meg, hogy az alkalmas volt a PF megszűnését követő SR érzékelésére, s újabb elektromos ingersorozat leadásával automatikusan újraindította a PF-t (48). Az ilyen módon instrumentált éber kecskéket újra és újra vizsgálva fölismerték, hogy a mesterséges elektromos ingerléssel fenntartott PF időtartama és a készülék kikapcsolása után folytatódó PF időtartama között összefüggés van: minél hosszabb időtartamú a folyamatos elektrostimulációval fenntartott mesterséges PF, annál tartósabb a spontán, posztstimulációs PF: 24 órás ingerléssel kb. 20 s-os, kéthetes elektrostimulációval már több mint 24 óráig tartó spontán PF-t tudtak előidézni.

Mérföldkő-publikációjuknak az „atrial fibrillation begets atrial fibrillation” (a PF újranemzi a PF-t) cí-

met adták arra utalva, hogy a tartós PF során olyan elektrofiziológiai eltérések jönnek létre, amelyek kedveznek a ritmuszavar fennmaradásának (48). Igazolták azt is, hogy a PF önfenntartó jellegének és kiújulási hajlamának hátterében a pitvarizomzat ERP-ának fentebb említett erőteljes rövidülése és a frekvenciaadaptáció károsodása áll (2, 48), magyarárn szólna kiderült, hogy az *Olsson és mtsai* (34) és *Atuel és mtsai* (3) korábbi humán megfigyelései a PF-ban kialakuló elektrofiziológiai átépülés („elektromos remodelling”) lényegbevágó összetevői. Az AERP-rövidülés növeli a fibrillációs hajlamot. Az „elektromos remodelling” fölfedezése új lendületet adott az experimentális és klinikai PF-kutatásnak, s nagyon hamar kiderült, hogy a kecske- és kutyakísérletekben széleskörűen megfigyelt eltérések a natív és mesterségesen indukált humán PF-ban is kimutathatók (12, 19, 41).

Kiderült az is, hogy emberben az APD/ERP-rövidülésen és a frekvencia-maladaptáción túl fontos patogenetikai szerepe van a fiziológiásan is meglévő pitvari repolarizációs inhomogenitás kóros mértékű fokozódásának (21) és a pitvari ingerületvezetés lassulásának (41). *Franz és mtsai* a katéteres MAP-technika alkalmazásával bebizonyították, hogy az elektromos remodelling legfontosabb jellegzetessége, az AERP-rövidülés PL-ben is létrejön (19), s ma már tudjuk, hogy a supraventricularis tachyarrhythmiaiban (PF, PL, fokális pitvari tachycardia) kialakuló remodelling elsődleges kiváltó tényezője a magas szívfrekvencia.

Az AERP-rövidülés már a tachycardia kezdete után néhány perccel megjelenik, és 30 perc elmúltával közel maximális mértékű csökkenés következik be, amit azután a frekvenciaadaptáció progresszív zavarával karöltve további fokozatos AERP-rövidülés követ, amely 2–7 napon belül éri el a maximumát (6). A PF első hetében bekövetkező, javarészt reverzibilis elektrofiziológiai eltérések hátterében a sarcolemmalis ioncsatornák funkcionális adaptációja, expressziójuk gyors megváltozása áll (ún. korai remodelling), a fibrilláló pitvarizomsejtek ugyanis APD-jük erőteljes rövidítésével próbálják magukat megvédeni az enormis tachycardia során az intracelluláris térbe nagy mennyiségben belépő kalciumionoktól (Ca^{2+}), a szívizomsejt morfológiai és funkcionális integritását fenyegető Ca^{2+} -túltöltődéstől (Ca^{2+} -overload). Ennek az APD-rövidüléssel keresztülvitt „védekezésnek” azonban ára van: az ERP-rövidülés, ami megteremti a PF fennmaradásának és (spontán megszűnés utáni) visszatérésének legfontosabb elektrofiziológiai feltételét (6). Minél többször és minél hosszabb ideig áll fenn PF, annál könnyebben váltható ki (spontán vagy mesterséges AES-val) újabb epizód, s ha a tachyarrhythmia hetekig vagy hónapokig fennáll, olyan mélyreható (ultra)strukturális eltérések is kialakulnak (ún. késői remodelling), amelyek már irreverzibilisek s a PF állandósul (1, 2, 8, 14).

A rövid és hosszú távú elektromos átépülés közötti patofiziológiai különbséget többek között jól szemléletes a két-fajta remodelling forma verapamilérzékenysége közötti különbség: míg a korai AERP-rövidülés a befelé irányuló

feszültségfüggő, lassú, L-típusú Ca^{2+} -csatornát ($I_{\text{Ca,L}}$) gátló gyógyszer tachyarrhythmia előtt megkezdett adagolásával megelőzhető, addig hasonló védőhatás a ritmuszavar fenállása után megkezdett kezeléssel és krónikus PF-ban már nem érhető el (26). Valójában, az idült PF-ban kamrai frekvenciakontroll céljából gyakran alkalmazott verapamil tovább rövidíti az AERP-t és fokozza a pitvari repolarizációs diszperziót, alkalmazása tehát ilyen nézőpontból korántsem tekinthető előnyösnek (38).

Izgalmas és további kutatások kiindulópontjává szolgálhat az a kettős vak elrendezésben nyert kutyakísérleti megfigyelés, amely szerint az egyhetes pitvari tachycardiával (400/min) indukált elektromos remodelling mibefradil-előkezeléssel nagymértékben gátolható, ami a T-típusú Ca^{2+} -csatornák ($I_{\text{Ca,T}}$) PF-ban betöltött patogenetikai szerepére utal (16).

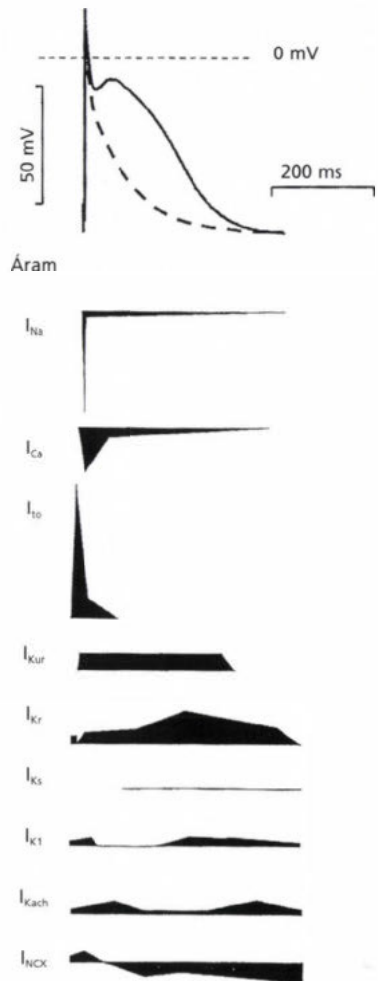
Kutyamodellben sikerült kimutatni az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlószerek (captopril, enalapril) és bizonyos angiotenzin II-receptor- (AT_1 -) antagonisták (candesartan, irbesartan) pitvari „antiremodelling” hatását, ami arra utal, hogy a renin-aldoszteron-angiotenzin rendszernek is van patogenetikai szerepe az arrhythmogen pitvari szubsztrát létrehozásában (30, 40).

Az ACE-gátlók kamrai „antiremodelling” hatása humán CHF-ben bizonyított, a PF vonatkozásában azonban még további klinikai adatgyűjtésre van szükség, egyelőre ugyanis nem dönthető el egyértelműen, hogy az ACE-gátló kezelés antifibrilláns hatása közvetett módon, a kamrafunkció javulása révén érvényesül vagy direkt pitvari „antiremodelling” hatásról van szó (36).

Kevés információ áll rendelkezésre a PF-ban megfigyelhető ingerületvezetés-depresszió időbeli viselkedésére vonatkozóan. Állatkísérleti körülmények között ez az elektropatológiai eltérés az AERP-rövidülésnél lassúbb ütemben alakul ki: a CV az AF első heteiben még megtartott, s szignifikáns negatív dromotropia csak tartós PF (> 42 nap) esetén észlelhető (6, 41). PF-ban szenvedő betegeken végzett klinikai szívelektrofiziológiai vizsgálat során leadott pitvari extrastimulussal elhúzódó lokális elektromos aktivitás és elektrogram-felrostozódás képében manifesztálódó ingerületvezetés-lassulás észlelhető, s a PF-ban szenvedő betegek egy részében jól mérhető intra- és/vagy interatriális vezetékesség mutatható ki (41). A pitvaron belüli, ill. két pitvar közti vezetékesség művi elektromos ingerléssel történő potenciális kiküszöbölése képezi az elméleti alapját azoknak az új pacemakerterápiás módszereknek, melyek széles körű klinikai kipróbálása világszerte nagy erővel folyik.

Az utóbbi öt év lavinászerű kutatásadata tisztázta, hogy a tachycardia által indukált elektromos remodelling hátterében a 1. transzmembrán ionáramok számának és/vagy funkciójának megváltozása („ioncsatorna-remodelling”) és 2. a szomszédos szívizomsejtek citoplazmatikus tereit összekötő, intercelluláris elektromos kapcsolatot biztosító ún. gap junction(GJ)csatornák működészavara („GJ-remodelling”) áll (6, 24, 27). Krónikus PF-ban szenvedő kísérleti állatok és betegek szívműködéséből származó preparátumok elektrofiziológiai analízise egybehangzóan igazolta, hogy a repolarizáció- (ERP-) rövidülés fő oka a lassú, L típusú kalciumcsatornák ($I_{\text{Ca,L}}$) sűrűségének nagyfokú (~ 60–75%) csökkenése (3. ábra) (9, 40).

A denzitáscsökkenés hátterében a pórusképző α_{1c} -hérszelealegység génexpressziójának csökkenése, transzkripció downreguláció áll (6, 27). Adatok szólnak emellett,



3. ábra: „loncsatorna-remodelling” pitvarfibrillációban (részletek a szövegben)

hogy a pitvari APD-rövidülésben szerepet kap a befelé egyenirányító (inward rectifier) K^+ -áram (I_{K1}) és az acetilkolin által aktivált K^+ -áram ($I_{\text{K,Ach}}$) fokozódása (6). Állatkísérleti körülmények között kimutatták a gyors, depolarizáló Na^+ -csatornák (I_{Na}) downregulációját is, krónikus PF-ban szenvedő betegek szívműködéséből nyert készítmények *in vitro* elemzése során azonban nem találtak változást az I_{Na} -sűrűségében, a PF-ban észlelhető ingerületvezetés-károsodás mechanizmusának pontos feltárása terén tehát még vannak teendőik (6). Egyelőre nem vehető el az a hipotézis, hogy a PF-ban megfigyelhető ingerületvezetés-depresszióért a konduktivitás fenntartásában kulcsszerepet játszó intercelluláris (cell-to-cell) összeköttetések, a GJ-csatornák funkciókárosodása felelős (44). A repolarizáció kezdeti fázisának lebonyolításában fontos szerepet játszó tranzienst, kifelé irányuló (transient outward) K^+ -áram (I_{to}) sűrűsége idült AF-ban csökken, ami némileg elensúlyozza a túlzott repolarizáció-rövidülést (6). Az ultrarapid (I_{Kur}), a gyors késői egyenirányító (I_{Kr}) és a lassú késői egyenirányító (I_{Ks}) K^+ -áram, valamint a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ioncsereáram (I_{NCX}) aktivitásában nem találtak különbséget PF és normális szívműködés (SR) esetében (6).

Mivel a szívizom kontraktilis/mechanikai működésének alapvető szabályozó tényezője élettani és kóros körülmények között egyaránt a kalciumion, az eddig említett patofiziológiai eltérések (celluláris

Ca²⁺-túltöltődés, I_{Ca,L}-downreguláció) alapján is kézenfekvő, hogy PF-ban a pitvarizom összehúzózó képességének zavarával (kontraktilis remodelling) is számolni kell (2).

Daoud és mtsai strukturálisan ép szívű, teljes autonóm idegrendszeri blokádnál lévő betegeken SR és jobb pitvari sorozatingerléssel kiváltott PF idején önkontrollos elrendezésben vizsgálták TEE-val a bal pitvarfülcse ürülési sebességét, és azt találták, hogy az már néhány perces PF után nagymértékben csökken (12). A PF fellépését csaknem azonnal követő kontraktilis diszfunkció oka minden bizonnyal a korai elektromos remodellinghez hasonlóan a pitvarsejtek Ca²⁺-túlterhelése, verapamil-előkezeléssel ugyanis a bal fülcse mechanikai működésének károsodása megelőzhető (12). A hosszabb ideig fennálló PF már az intracelluláris Ca²⁺-anyagcsere további lényegi összetevőit többek között a ciklikus összehúzózóást és elernyedést biztosító, cytoplazmatikus Ca²⁺-koncentráció-változást szabályozó sarcoplasmaticus reticulum Ca²⁺-függő receptorfehérjéinek (ryanodin, inozitol-1,3,5-trifoszfát) génexpresszióját is károsítja, ami természetesen tovább mélyíti a pitvarizomzat mechanikai diszfunkcióját (33, 50). A celluláris Ca²⁺-anyagcsere komplex zavarára visszavezethető és a PF defibrillációja után még hetekig megmaradó kontraktilis működészavar (post-CaV-s pitvarmerevség) klinikai jelentőségét az adja, hogy a PF-recidívát és a pitvari thrombusképződést egyaránt előmozdítja, ezért ezen a téren a kutatómunka klinikailag is hasznosítható előrehaladására van szükség.

A tartós PF már nemcsak funkcionális, hanem morfológiailag kimutatható pitvarizom-eltéréseket (strukturális remodelling) is létrehoz (2). A fénymikroszkópos és ultrastrukturális vizsgálatok szerint a fibrilláló pitvarizomsejtek dedifferenciálódnak, ami alatt azt értjük, hogy fehérjeszintézisük és fenotipikus morfológiai jellegzetességeik a magzati cardiomyocytákéhoz válnak hasonlóvá: a sejtek, a sejt-magvak és a mitokondriumok megnagyobbodnak, a glikogén és a glukózfüggő protein (GRP 94) mioplazmatikus mennyisége megnő (1, 8, 14).

Már egy-kéthetes PF után sarcolemmalis és mitokondriális Ca-depozitum-képződés, a sarcoplasmaticus reticulum széttöredezése és a kontraktilis myofilamentumok dezintegrációja figyelhető meg. Fontos szerepe van a kaskád-szerű sejt-károsodás, myocytolysis és apoptotikus sejt-halál (1) kialakulásában bizonyos Ca-dependens, az ion-és GJ-csatornák fehérjéit is főlőldő, proteolitikus enzimek (mint pl. a calpain) aktivációjának (8).

Fontos leszögezni, hogy a több héti, ill. hónapig fennálló PF kapcsán kialakuló sejt-morfológiai eltérések egy része akkor sem restituálódik, ha az SR helyreáll és tartósan megmarad, az ultrastrukturális remodelling egyes összetevői ugyanis irreverzibilisek (2, 14). Ha a PF több hónapig fennáll, megindul a kollagénrost-szaporulattal szövődő interstitialis microfibrosis, ami lokális blokkok kiváltása révén nagymértékben fokozza a pitvarizom reentry-készségét és állandósítja a PF-t (15).

A gyors Na⁺-csatornához hasonló funkciójú, az elektromos impulzus „sejt-a-sejthez” tovaterjedéséért felelős GJ-csatornák károsodása az elektromos és strukturális re-

modellings folyamatába egyaránt beilleszthető (24, 44). A szívizomsejtek Ca²⁺-túlterhelése ezen fontos, a szívizom elektromos folytonosságát („funkcionális syncytium”) biztosító sejtösszekötő csatornák bezáródásához és a szívizomsejtek egymástól való elszigetelődéséhez („cellular uncoupling”), intercelluláris blokkok kialakulásához vezet. Fibrilláló humán pitvarizomból nyert mintákban kóros GJ-strukturfehérje (connexin, Cx) génkifejeződést és a pitvarban fellelhető két fő Cx-típus (Cx 43 és 40) relatív újramegoszlását lehet kimutatni, ami a sejtszeparációval karöltve, növeli a pitvarszövet vezetőképségének térbeli mikroheterogenitását (2, 24).

Az elektromos, kontraktilis és strukturális remodelling egymással szoros összefüggésben lévő patofiziológiai folyamatok, amelyek egymást erősítve előbb-utóbb olyan mértékű pitvar-károsodáshoz vezetnek, ahonnan már nincs visszaút. A „point of no return”-t meghatározó patogenetikai tényezők feltárására és a kaskád-szerű patofiziológiai események kritikus lánczemeinek azonosítására irányuló „ipari méretű” kutatómunka minden bizonnyal rövid időn belül közelebb visz bennünket ezen rendkívül komplex arhythmiaforma alaposabb megismeréséhez, és az eddiginél hatásosabb gyógyító eljárások kifejlesztéséhez.

IRODALOM: 1. Aimé-Sempé, C., Folliguet, T., Martin, C. R. és mtsai: Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1577-1586. – 2. Alessie, M. A., Ausma, J., Schotten, U.: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Facts and possible implications. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 230-246. – 3. Attuel, P., Childers, R., Cauchemez, B. és mtsai: Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int. J. Cardiol.*, 1982, 2, 179-197. – 4. Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B. és mtsai: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998, 98, 946-952. – 5. Bode, F., Katchman, A., Woosley, R. L. és mtsai: Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101, 2200-2205. – 6. Bosch, R. F., Nattel, S.: Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 259-269. – 7. Brugada, R., Tapscott, T., Czernuszewicz, G. Z. és mtsai: Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* 1997, 336, 905-911. – 8. Brundel, B. J. J. M., Ausma, J., van Gelder, I. C. és mtsai: Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 380-389. – 9. Chugh, S. S., Blackshear, L. J., Shen, W. K. és mtsai: Epidemiology and natural history of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 371-378. – 10. Coumel, Ph., Attuel, P., Lavalée, J. és mtsai: Syndrome d'arythmie auriculaire d'origine vagale. *Arch. Mal. Coeur*, 1978, 71, 645-656. – 11. Danias, P. G., Caulfield, T. A., Weigner, M. J. és mtsai: Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 588-592. – 12. Daoud, E. G., Marco-vitz, P., Knight, B. P. és mtsai: Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation*, 1999, 99, 3024-3027. – 13. De Bakker, J. M. T., Ho, S. Y., Hocini, M.: Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc. Res.* 2002, 54, 287-294. – 14. Everett, T. H., Li, H., Mangrum, J. M. és mtsai: Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102, 1454-1460. – 15. Ezekowitz, M. D., Jalife, J.: Why is the aging heart prone to atrial fibrillation, and what should be done about it? *Dialogues Cardiovasc. Med.*, 2001, 6, 112-116. – 16. Fareh, S., Bénardeau, A., Thibault, B. és mtsai: The Type Ca²⁺ channel blocker mibefradil prevents the development of a substrate for atrial fibrillation by tachycardia-induced atrial remodeling in dogs. *Circulation*, 1999, 100, 2191-2197. – 17. Fazekas T., Liskai G.: A pitvarfibrilláció története. *Orv. Hetil.*, 2002,

143, 285-289. – 18. Fioranelli, M., Piccoli, M., Mileto, G. M. és mtsai: Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1999, 22, 743-749. – 19. Franz, M. R., Karasik, P. L., Li, C. és mtsai: Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 1785-1792. – 20. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W. és mtsai: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2001, 22, 1852-1923. (*Circulation* 2001, 104, 2118-2150; *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1231-1265). – 21. Fynn, S. P., Todd, D. M., Hobbs, W. J. C. és mtsai: Role of dispersion of atrial refractoriness in the recurrence of clinical atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1822-1834. – 22. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C. és mtsai: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 659-666. – 23. Jouven, X., Desnos, M., Guerot, C. és mtsai: Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. *The Paris Prospective Study I.* *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 896-899. – 24. Kanagaratnam, P., Rothbery, S., Patel, P. és mtsai: Relative expression of immunolocalized connexins 40 and 43 correlates with human atrial conduction properties. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 116-123. – 25. Khand, A. U., Rankin, A. C., Kaye, G. C. és mtsai: Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2000, 21, 614-632. – 26. Kurita, Y., Mitamura, H., Shiroshita-Takeshita, A. és mtsai: Daily oral verapamil before but not after rapid atrial excitation prevents electrical remodeling. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 447-455. – 27. Lai, L. P., Su, M. J., Lin, J. L. és mtsai: Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca^{2+} -ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 1231-1237. – 28. Lip, G. Y. H.: Atrial fibrillation and mortality. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 1525-1527. – 29. Moe, G. K.: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1962, 140, 183-188. – 30. Nakashima, H., Kumagai, K., Urata, H. és mtsai: Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101, 2612-2617. – 31. Nattel, S.: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002, 415, 219-226. – 32. Nattel, S., Allesie, M., Haissaguerre, M.: Spotlight on atrial fibrillation – the 'complete arrhythmia'. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 197-203. – 33. Okhusa, T., Ueyama, T., Yamada, J. és mtsai: Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} regulatory proteins in the atrial tissue of patients with chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 255-253. – 34. Olsson, S.B., Cotoi, S., Var-nauskas, E.: Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med. Scand.*, 1971, 190, 381-387. – 35. Page, R. L.: Beta-blockers for atrial fibrillation: must we consider asymptomatic arrhythmias? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36, 147-150. – 36. Pedersen, O. D., Bagger, H., Kober, L. és mtsai a TRACE Study Group megbízásából: The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 748-754. – 37. Peters, N. S., Schilling, R. J., Kanagaratnam, P. és mtsai: Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002, 359, 593-603. – 38. Ramanna, H., Elvan, A., Wittkamp, F. H. M. és mtsai: Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1403-1407. – 39. Rathore, S. S., Berger, A. K., Weinfurt, K. P. és mtsai: Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly. Prevalence and outcomes. *Circulation*, 2000, 101, 969-974. – 40. Shi, Y., Li, D., Tardif, J. C. és mtsai: Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 456-461. – 41. Shimizu, A., Centurion, O. A.: Electrophysiological properties of the human atrium in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002, 54, 302-314. – 42. Stefanadis, C., Dernellis, J., Toutouzas, P.: A clinical appraisal of left atrial function. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 22-36. – 43. The AFFIRM Investigators: Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am. Heart J.*, 2002, 143, 991-1101. – 44. Van der Velden, H. M. W., Jongasma, H. J.: Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 270-279. – 45. Waktare, J. E. P., Camm, A. J.: Pitvarfibrilláció. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2001, 1-131. old. – 46. Waktare, J. E. P., Hnatkova, K., Sopher, S. M. és mtsai: The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2001, 22, 333-339. – 47. Waldo, A. L.: Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin? *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 217-229. – 48. Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R., Allesie, M. A.: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995, 92, 1954-1968. – 49. Wyse, D. G.: AFFIRM clinical trial, online publikáció 2002. április 3. http://www.naspe.org/library/naspe_on_clinical_trials/affirm/ – 50. Yamada, J., Okhusa, T., Nao, T. és mtsai: Up-regulation of inositol 1,4,5 triphosphate receptor expression in atrial tissue in patients with chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1111-1119.

(Fazekas Tamás dr., Szeged, Batthyány u. 31. 6722
e-mail: fat@in1st.szote.u-szeged.hu)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 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



Márkaboljtjaink

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

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

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

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

Medicina könyvtárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2-26.

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

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

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT



HOSSZÚ TÁVON IS HATÉKONY! 



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

Farsang Cs.: A hipertonia kézikönyve Medintel Könyvkiadó, 2002.

A nephropathia diabetica kezelése

Barna István dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

Nemzetközi vizsgálatok egyértelművé tették, hogy diabeteses hypertoniás betegekben a 130/85 Hgmm, diabeteses nephropathiás betegekben a 125/75 Hgmm célvérnyomásérték elérésével a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása, a cardiovascularis mortalitás és morbiditás jelentős mértékben csökkenthető. Mind a nemzetközi, mind a hazai ajánlásokban „A” evidenciával a diuretikumok, béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók és AT1-receptor-bénítók, valamint a kalciumantagonisták egyaránt ajánlott szerek. A vérnyomás intenzív és hatékony csökkentésével egyidőben a leghatékonyabb nephroprotekciónak a bázisszernek tekintendő ACE-gátlókkal és AT1-receptor-bénítőkkel érhető el. A célvérnyomás eléréséhez gyakran kombinációs kezelésre van szükség. A szoros vérnyomás-ellenőrzés mellett a szénhidrát-anyagcserre egyensúlyban tartása, a fehérjebevitel korlátozása, a só- és vízháztartás ellenőrzése, a metabolikus acidosis korai kezelése, valamint a vesepótló kezelésre való felkészítés szükséges. A komplex nefrológiai, diabetológiai, kardiológiai gondozás során a betegség progressiójának lassítása érdekében mind a betegek, mind a kezelőorvosok összehangolt munkájára van szükség.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, nephropathia, hypertonia, terápia

Therapy of diabetic nephropathy. It appears to be confirmed by international studies that the development of end-stage nephropathy, cardiovascular mortality and morbidity can be reduced to a large extent by achieving a target blood pressure of 130/85 mmHg in diabetes hypertension and 125/75 mmHg in diabetic nephropathy. Diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors and calcium antagonists are all recommended agents with evidence “A” according to both international and national recommendations. The most efficient nephroprotection and simultaneous intensive and efficient blood pressure reduction can be achieved by ACE inhibitors and AT1 receptor blockers as basic agents. It is often required to use combination treatment to achieve the target blood pressure. In the predialysis stage, tight blood pressure control should be completed with balanced glucose metabolism, restricted protein intake, controlled salt and water metabolism, early treatment of metabolic acidosis and preparation for kidney substitution treatment. The patient and the treating physicians should work together in a coordinated way during the complex nephrology, diabetes, cardiology care to slow down the progress of the disease.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypertension, treatment

Nemzetközi vizsgálatok lezárult eredményei egyértelművé tették, hogy diabetesben (vércukorérték teljes vénás vérben éhomyra > 6,7 mmol/l, a postprandialis 120. percben > 10,0 mmol/l), a megjelenő magasvérnyomás-betegség és nephropathia megfelelő kezelése a cardiovascularis és renalis morbiditást és a mortalitást egyaránt csökkenti.

Diabetesben a cardiovascularis események számának csökkentésében a legfontosabb a megfelelő vérnyomásérték elérése (1. táblázat).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACE-gátló = angiotenzinkonvertáló enzimbénítő; ADH = antidiuretikus hormon; ARB = angiotenzinreceptor-bénítő; AT = angiotenzin; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; MAU = microalbuminuria; NDHP = nem dihydropyridin; NIDDM = nem inzulindependens diabetes mellitus; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

1. táblázat: Elérendő vérnyomásértékek a különböző csoportokban

Betegcsoport	Vérnyomás (Hgmm), eseti méréssel
Essentialis hypertonia	< 140/90
Diabetes és hypertonia	< 130/85
Diabeteses nephropathia	< 125/75

Nephropathiás (napi fehérjeürítés több mint 1g) hypertoniás betegekben 130/80 Hgmm alatt kell tartani a vérnyomást olyan kombinációban alkalmazott kezeléssel, mely egyedileg is képes renoprotekciót biztosítani.

A túlsúlyos betegek testsúlycsökkentése, a napi NaCl-bevitel 6 g alá való csökkentése, és a fizikai aktivitás növelése a nem gyógyszeres kezelés „A”-szintű evidenciával (randomizált, kettős vak, prospektív,

nagyszámú betegen végzett vizsgálatok eredményeinek metaanalízisei alapján) ajánlott. A microalbuminuria (MAU) megelőzése és csökkentése renoprotektív szereket alkalmazásával, a dyslipidaemia kezelése, a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartása, a dohányzás végleges elhagyása a diabeteses nephropathia prevenciójának és kezelésének alapja.

Diabetes és hypertonia együttes fennállása esetén diuretikumok, béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók és AT1-receptor-bénítók, NDHP kalciumantagonisták mind a nemzetközi, mind a hazai hypertonia ajánlásokban ugyancsak „A” szintű evidenciák. Az ACE-gátlók és AT1-receptor-bénítók az ösztörtalítást, a cardiovascularis mortalitást, a revascularizációt, a neuropathiát és retinopathiát, a veseelégtelenség progresszióját, valamint a szívelégtelenséget és a hirtelen halál kialakulását egyaránt csökkentették 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél. Számos vizsgálat ugyancsak igazolta a kalciumantagonisták alkalmazásának kedvező hatását diabeteses betegek körében. A cardiovascularis rizikócsökkenés mellett mind magas, mind alacsony reninszint esetén kiválóan alkalmazható készítmények. A diabetesre jellemző fokozott volumenretenció miatt a diuretikumok alkalmazása ritkán hagyható ki. A béta-receptor-blokkolók nemcsak a társuló ischaemiás események, hanem mind a morbiditás, mind a mortalitás csökkentésének is bizonyított szerepei. 2-es típusú diabetes esetén a cardiovascularis károsodás megelőzésének, a progresszió csökkentésének leghatékonyabb eszközei a normoglykaemia fenntartása mellett a korszerű, tartós hatású, kombinációban alkalmazott nephroprotektív szerekek.

A randomizált, placebokontrollos vizsgálatok során az ACE-gátlók és a kalciumantagonisták előnyös tulajdonságait bizonyították, azonban a metaanalízisek nem találtak egyértelmű bizonyítékot arra, hogy ezen gyógyszeres családok hosszú távú hatásukban eltérnek a diuretikumok és a béta-receptor-blokkolók nyújtotta előnyöktől. Sem a cardiovascularis morbiditás, sem a mortalitás nem különbözött a négy vizsgált gyógyszeres csoport alkalmazása esetén (ACE-gátló, diuretikum, béta-receptor-blokkoló, kalciumantagonista). Az elemzések során nem találtak kimutatható különbséget a dihydropyridin és nem dihydropyridin kalciumantagonisták között sem. A stroke kockázata szignifikánsan kisebb volt kalciumantagonisták alkalmazása során. A koszorúér-betegség kockázata az ACE-gátlókkal kezelt betegek körében volt kisebb (10).

Diabeteshez társuló hypertonia és nephropathia

Diabeteses glomerulopathiára az artériás vérnyomásértéktől függetlenül az afferens arteriolák dilatációja, és az efferens arteriolák vasoconstrictorokra (angiotenzin II, endothelin) adott fokozott válasza jellemző, melyek eredőjeként megnő az intraglomeruláris nyomás. A glomerulus bazális membránja elveszti negatív töltését, fokozódó heparán-szulfát veszteség, illetve emelkedő lokális albumin- és IgG-szint mérhető. Megvastagodik a bazálismembrán (a fokozott glukózbeépülés miatt), melynek klinikai jeleként

megjelenik a vizeletben az albumin. A mesangialis mátrix felszaporodásának oka nem ismert, de szoros korrelációban van a nephropathia progressziójával. A megnövekedett glomerulus méret, fokozott fibronectinszintetáz-aktivitással társulva ugyancsak jellemző diabetesre. Diabetes mellitusban észlelt hypertonia patomechanizmusában az extracelluláris volumenviszonyok felborulása is jelentős tényező. Cukorbetegség mindkét típusában megnövekszik az extracelluláris tér nátriumtartalma és szoros összefüggés mutatható ki a szervezet nátriumtartalmát tükröző kicserélhető nátrium és a vérnyomásérték között. Korai, még normotoniában megjelenő funkcionális károsodás, hogy a cukorbeteg a felesleges nátriumot és vizet lassabban üríti ki, mint az egészséges egyének. Különösen a 2-es típusú cukorbeteg veséje kevésbé érzékeny a pitvari nátriuretikus peptid hatásával szemben. A hyperglykaemia okozta endothelkárosodás is szerepet játszik a hypertonia patogenezisében. Az endothelből felszabaduló ún. inzulin-szerű növekedési faktorok [insulin-like growth factor I- (IGF-1), III. típusú prokollagén aminoterminális peptid], magasabb szintje mérhető, melyhez fokozott sejtnövekedés társul, és ez is a mesangialis mátrix növekedését okozza. A fokozott sympathicus aktivitás és a szekunder hyperlipidaemia ugyancsak emelkedett vérnyomáshoz, glomerulosclerosishoz vezetnek.

A Framingham-vizsgálatban 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében 1,5-szer volt gyakoribb az emelkedett vérnyomás, mint a nem cukorbeteg populációban. A betegség kialakulásától számított 15–20 év múlva közel 40% a diabeteses nephropathia gyakorisága. Magyarországon végzett epidemiológiai vizsgálatok során a microalbuminuria incidenciája 17,8%, a nephropathia gyakorisága 22,7% volt. A manifeszt diabeteses nephropathia esetén a betegek mortalitása közel százszorosa az egészséges populációénak

2-es típusú (nem inzulindependens, NIDDM) cukorbetegség diagnózisa során már több, mint 50%-ban észlelhető emelkedett vérnyomás, és az életkor előrehaladtával ez az arány 75–80%-ra nő. Statisztikai felmérések során a mortalitás átlagosan 1,5–2-szer gyakoribb, mint a korban, nemben megegyező nem cukorbeteg populációban. Ennek hátterében macroangiopathia, ezen belül cardiovascularis ok 40%, cerebrovascularis ok 19%, egyéb arterioscleroticus eredet 9%, infekció 12% gyakoriságban szerepel. Normalalbuminuria (20 µg/min, < 30 mg/nap) mellett a hypertonia gyakorisága szignifikánsan kevesebb (20%), mint microalbuminuria (20–200 µg/min, 30–300 mg/24 óra) (30%), illetve macroalbuminuria (200 µg/min, 300 mg/nap feletti albuminürítés) (60%) esetén. Proteinúriával társuló 2-es típusú cukorbetegségben a cardiovascularis betegségek kockázati aránya 3,5-szer nagyobb, mint proteinuria nélkül.

A diabetes meglététől függetlenül a microalbuminuria önmagában is cardiovascularis rizikófaktor. A korai diabeteses nephropathia, amit a microalbuminuria megjelenése is jelez, a mortalitással szoros korrelációban van (34). A MAU kisfokú növekedése esetén szignifikánsan megnő a cardiovascularis halálozás gyakorisága. A diabeteses betegeknél észlelt proteinuria hátterének pontos diagnózisa az optimális kezelés alapja (32). A microalbuminuria megjele-

nése már célszervkárosodást jelez, és már normotonia esetén is egyértelműen bizonyított az ACE-gátló alkalmazásának kedvező, hosszú távú hatékonysága. A diabetesben megjelenő microalbuminuria a legfontosabb intervenció pontnak tekinthető (51). Ebben az időszakban még megfelelő a GFR mértéke és a nephropathia szoros szénhidrátanyagszere kontrollal és korai kezeléssel tartósan stabilizálható (31). A magas vérnyomás agresszív kezelése a vesebetegség progressziója és a cardiovascularis mortalitás szempontjából kiemelt jelentőségű, amit számos nagy beteganyagot felölelő nemzetközi vizsgálat bizonyít (UKPDS, DCCT, HOT, SHEP, MRFIT). Az MRFIT vizsgálatban szoros összefüggést találtak mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása között. A több mint 300 000 férfi vizsgálatának analízise során ez az összefüggés minden egyéb tényezőtől független volt, és a III. stádiumú hypertoniás (210/120 Hgmm) betegek közt a végstádiumú veseelégtelenség kockázata 22-szeres volt az optimális vérnyomású betegekhez képest ($p < 0,001$) (26).

Diabeteshez társuló hypertonia és nephropathia kezelése

ACE-blokkolók nephroprotektív hatása

ACE-blokkolók alkalmazásakor csökkenő renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) aktiváció, alacsonyabb ACE és angiotenzin II plazmaszint mellett, csökkenő antidiuretikus hormon (ADH) felszabadulás jellemző. Az emelkedő bradikininszint következtében észlelt vasodilatatio EDRF-szintézis-fokozódás, PG_{12} -szint-növekedés), az ACE-blokkolók endothelialis funkciózavart mérséklő hatása, a só- és víziürítés növekedése, vérlemezke-funkció gátlása, és növekedési faktorok gátlása nagyon kedvezően összegződik. A subendothelialis monocyta-macrophag infiltráció csökkenése az érfali simaizomsejt-proliferáció csökkenéséhez vezet, alkalmazásuk során csökken a vesében az extracelluláris mátrix mennyisége is.

A glomerulusban az efferens arteriola tónusának csökkentésével csökken az intraglomerularis nyomás, a glomerulus filtrációs ráta, ugyanakkor fokozódik a nátrium ürítése, ezzel a szisztémás hypertonia és az intraglomerularis nyomás egyaránt csökken.

Az ACE-gátlók gátolják az angiotenzin II okozta vas efferens vasoconstrictiót és ezzel csökkentik a transglomerularis filtrációs nyomást és a glomerularis hyperfiltrációt. A nátriuresis és diuresis növekedésében a csökkent mineralokortikoid-aktivitás és csökkent tubularis angiotenzin II-hatás is szerepet játszik. Gátolják az érfali neuromuscularis junctioban a noradrenalin hatását, csökkentik a sympathicus aktivitást is. A kedvező intraglomerularis hatáson kívül az ACE-gátlók a lokálisan ható növekedési faktorok aktivitását, a mesangialis sejtek proliferációját is gátolják, és diabetesben a glomerularis bazális membrán permeabilitását normalizálják (40).

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy mind diabeteses, mind nem diabeteses eredetű krónikus vesebetegségben ACE-gátlók alkalmazása jelentős mértékben lassítja a vesebetegség progresszióját (4, 19).

Veseelégtelenségben (IV. és V. stádium) a fehérjebevitel korlátozása (0,6 g/tskg alá), a szénhidrát-anyagcsere vonatkozó diéta pontos betartása, a folyadékgyensúly biztosítása mellett csökkentett dózisú ACE-gátló kezelés javasolt, különösen diuretikummal kezelt betegek esetén. A kezelés második hetétől az ACE-gátlók már teljes dózisban adhatók.

ACE-gátlók diabetesben

Diabeteshez társuló vesebetegség kezelésének legfontosabb része a vérnyomás intenzív, hatékony csökkentése. A GFR átlagos 5 ml/min/év csökkenési sebessége a hatékony nephroprotektív hatású anti-hypertensív szerek adásával jelentősen javítható (42). Diabeteses állapotokban igazolták, hogy az ACE-gátlók hatékonyan lassítják a glomerulosclerosis és az albuminuria kialakulását, a progresszió csökkenése szisztémás hypertonia hiányában és jelenlétében egyaránt kimutatható. A diabetesben megjelenő cardiovascularis morbiditás és mortalitás az ACE-gátló korán megkezdett alkalmazásával jelentős mértékben csökken (37).

Az e területen immár klasszikusnak számító Framingham-vizsgálatban igazolták, hogy nemcsak hypertoniás, hanem normotoniás 1-es típusú cukorbetegségben is csökken a proteinuria mértéke ACE-gátlók alkalmazásakor. Az ACE-gátlók kedvező hatását diabetesben a glomerularis hemodinamikára gyakorolt speciális hatások (hyperrenin-aemia, fokozott angiotenzin II. aktivitás ellensúlyozása) is magyarázzák (5). A kezdetben jelentkező átmeneti hyperfiltratio ACE-gátlóval kezelt cukorbetegségben sokkal kisebb mértékű, mint az ACE-gátlókkal nem kezelt betegek esetén.

1-es típusú cukorbetegségben ACE-gátló (captopril) alkalmazása során mind a glomerulus filtrációs ráta (GFR), mind a vizeletalbumin elemzése során kedvezőbb hatást észleltek, mint béta-receptor-blokkoló metoprolol, vagy mint a rövid hatású kalciumantagonista nifedipine alkalmazása során (30). Captoprilkezelés mellett 1-es típusú cukorbetegség körében, placebokontrollos vizsgálatban a dialízis, transzplantáció és halálozás 50%-os csökkenéséről számoltak be. A CAPP (Captopril Prevention Project) vizsgálatban a cukorbetegség megjelenésének gyakoriságát is csökkentette, a diuretikumokhoz és béta-receptor-blokkolókhöz hasonló mortalitási és morbiditási eredmények mellett (21).

Kettős vak vizsgálatban 2 évig tartó perindopril adása során szövettanilag is igazoltan csökkent 2-es típusú albuminuriás cukorbetegségben az interstitium felszaporodása a vesekéregben, és kisebb mértékben a glomerularis mátrix nagysága is (11).

Más összehasonlító tanulmányok is igazolták, hogy normotoniás diabeteses betegek esetén az albuminuria szignifikánsan csökken ACE-kezelés mellett. Ötéves kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat értékelése során az enalaprilkezelés hatását elemezték diabeteses nephropathia progressziójának változásában. A kezelt csoport albuminuriája stabilizálódott, a placebokezelt csoportnál az albuminürítés a kétszeresére növekedett, és a vesefunkció átlagosan 13%-kal csökkent. A szisztémás

vérnyomásértéktől független kedvező proteinuriát csökkentő hatásról nagy metaanalízisben számoltak be (23).

Az 1997-ben lezárult EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes) randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban 1-es típusú diabeteses betegek microalbuminúriáját elemezték 2 évig tartó lisinopril alkalmazását követően. A vizsgálatban 18 európai ország vett részt, köztük Magyarország is. A kezelés a vesekárosodás progresszióját normalalbuminuria és microalbuminuria esetén egyaránt csökkentette. A második év végén a placebocsoport és a lisinoprilrel kezelt csoport albuminúriája szignifikánsan ($p = 0,001$) különbözött.

Az ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) vizsgálat retrospektív analízisét elvégezték, melynek során a vizsgálatba eredendően bevont 3164 beteg közül a 611 diabeteses beteg adatát külön értékelték. Összehasonlító vizsgálatban elemezték a nagy dózisu (32–35 mg/nap) és a kis dózisu (2,5–5 mg) lisinopril hatását. Diabeteses betegekben a mortalitáscsökkenés relatív kockázata nagy dózis esetén 14%-kal volt alacsonyabb, mint kis dózis esetén. A mortalitás és hospitalizáció kockázatának csökkenése szintén 14%-kal volt alacsonyabb. Ezek az adatok arra utalnak, hogy nagy dózisu lisinopril diabeteses populációban hatékonyabb, mint a kis dózis (41). Kettős vak, randomizált multicentrikus vizsgálatban hypertoniás, 2-es típusú microalbuminuriás (20–300 µg/min) diabeteses betegek (239 férfi és 96 menopausás nő) egy évig tartó lisinopril és nifedipin kezelését értékelték. A vizsgálat végén mindkét csoportban hasonló volt a vérnyomáscsökkenés mértéke. A lisinoprilkezelés hatására átlagosan 65,5-ről 39,0 µg/min-re, a nifedipinnel kezelt csoportban 63,0-ről 58,0 g/min-re csökkent az albuminúriás mértéke ($p = 0,0006$) (2).

A több mint 2500, 2-es típusú diabeteses beteg 1 évig tartó cilazapril kezelését követően a vérnyomás hatékony (átlagosan 24/12 Hgmm) csökkenése mellett a kreatininclearance emelkedését, a proteinuria csökkenését észlelték (50).

A TRACE vizsgálat során trandolapril alkalmazásakor a cardiovascularis mortalitás 25%-kal, a szívelégtelenség progressziója 29%-kal csökkent. Diabeteses betegek körében a hatás még erőteljesebben jelentkezett, a cardiovascularis mortalitás 44%-kal, a hirtelen halál gyakorisága 54%-kal, a szívelégtelenség progressziója 62%-kal volt kisebb, mint a placebóval kezeltben (20).

A ramiprilrel kezelt nagy rizikójú hypertoniás betegekben a diabetes mellitus incidenciája 34%-kal csökkent. A vizsgálat önálló részeként elemzett diabeteses betegekben 24%-kal csökkent a nephropathia (MICROHOPE), 22%-kal a myocardialis infarctus, 33%-kal a stroke, 24%-kal az ösztörtalitás a ramiprilrel kezelt csoportban (48).

Nem kérdőjelezhető meg napjainkban, hogy az ACE-gátlók kiemelt jelentőségűek a diabeteshez társuló hypertonia valamennyi formájának kezelésében. Kérdés persze, hogy mindez az ACE-gátlók csoportjának osztályhatása, vagy a bizonyítékok csak az egyedi szerekre vonatkoznak (17) (2. táblázat).

Az FDA (amerikai Food and Drug Administration) ajánlásában csak az tekinthető egy adott gyógyszer-csoporton belüli osztályhatásnak, amit a csoport minden egyes képviselőjére megfelelő bizonyító erejű vizsgálatban igazoltak. A fentiekből következik, hogy az egyes ACE-gátlók alkalmazásakor a vérnyomás csökkentése mellett az „evidenciák” határozzák meg a kezelőorvos választását.

2. táblázat: ACE-gátlókkal végzett, lezárult vizsgálatok eredményei

Eredmény	Vizsgálat
Ösztörtalitás csökken	MICROHOPE, ATLAS, CAPP, ABCD
CV mortalitás csökken	MICROHOPE, FACET, TRACE, CAPP, ABCD, ATLAS
Revascularisatio csökken	MICROHOPE, ABCD, ATLAS
Neuro- és retinopathia csökken	EUCLID
Hirtelen halál csökken	TRACE
Vesekárosodás csökken	MICROHOPE, CAPP, ABCD, EUCLID, ATLAS, TRACE
Szívelégtelenség csökken	TRACE, ATLAS

A benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril nemcsak hatékony vérnyomáscsökkentők, hanem bizonyítottan csökkentik a proteinuria mértékét, és a diabeteshez társuló nephropathia progresszióját is. Az utóbbi három szöveti szelektivitása és napi egyszeri alkalmazása különösen kedvezővé teszi ezeket a készítményeket (43).

Az ACE-gátlókkal történő kezelés során kiemelt jelentőségű a hatékony napi céldózis elérése (captopril 2–3 × 50 mg, enalapril 2 × 10–20 mg, lisinopril 10–35 mg, ramipril 10mg, trandolapril 4 mg) (17). Emellett természetesen figyelembe kell venni az adott szer maradék és csúcshatását, ami alapján a trandolapril-fosinopril-ramipril-cilazapril-lisinopril-benazepril-perindopril-quinapril-captopril sorrend a választandó. Ha döntésünk farmakokinetikai szempontok (ACE-affinitás, felezési idő) figyelembevételével történik, akkor a választás során a trandolapril-spirapril-ramipril-fosinopril-perindopril-enalapril-captopril sorrendiség alapján ajánlott a választás.

A Magyar Hypertonia Társaság 2002 márciusában módosított, az eltérő evidenciaszinteket is tartalmazó ajánlásában „A” evidenciával ajánlja az ACE-gátlókat első választásnak diabeteshez társuló hypertonia és/vagy nephropathia esetén (25).

Az ACE-gátló, diuretikummal (A evidencia), nem dihydropyridin kalciumantagonistával („A” evidencia) vagy béta-receptor-blokkolóval („A” evidencia) kombinálható (7).

Végül, de nem utolsósorban az egyes szerek ára (támogatottsága) eltérő, nem hagyhatjuk figyelmen kívül ezt sem, így a napi terápiás költség forintra történő lebontásával, dózisufüggő módon, jelentős különbségek lehetnek.

Angiotenzin- (AT₁-) receptor-bénítók (ARB) alkalmazása diabetesben

A hypertonia kezelésének történetében az AT₁-receptor-bénítók új fejezetet nyitottak. A renin-angiotenzin rendszerre hatva az AT₁-receptor szelektív blokkolásának következtében a felszaporodó angiotenzin II stimulálja az AT₂-receptorokat. Az AT₂-receptoroknak a fejlődésben a sejtdifferenciálódásban, a szövetgyógyulásban van szerepük, és antiprolifera-

tív vasodilatator hatásuk mellett a vesék prosztoglandinszintézisét is fokozzák (9). Az angiotenzin II vasoconstrictiót mediáló AT₁-receptor-gátlásával csökken a perifériás erek ellenállása, emellett az ACE-gátlóhoz hasonlóan csökkentik az aldosteron, a noradrenalin, az endothelin és a növekedési faktorok felszabadulását (15). Antihypertensív hatásuk dóziszfüggő, klinikailag biztonságosak, mellékhatásprofiljuk kedvező. Hatékonyságuk megegyezik a többi antihypertensív szerekével, ugyanakkor egyedülállóan jó tolerabilitással rendelkeznek. Az ARB-k hasonló antihypertensív hatásúak, mint az ACE-blokkolók (52).

12 hetes randomizált kettős vak vizsgálatban irbesartan alkalmazásával 2-es típusú diabeteses nephropathiás hypertoniás betegekben megfelelő vérnyomáscsökkentés mellett kedvező renális hatásokról (fehérjeürítés csökkent, kreatininclearance javult) számoltak be kisszámú mellékhatás mellett (39). Az IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) study-ban 1715, 2-es típusú diabeteses nephropathiás beteg 2,6 évig tartó placebokontrollált vizsgálata során a vérnyomáscsökkentés mértékétől függetlenül a nephropathia progressziójának csökkenését találták. A szérumkreatinin koncentrációjának emelkedése szignifikánsan ($p < 0,008$) alacsonyabb volt, mint a placebo csoportban, és mint az amlodipincsoportban ($p = 0,002$). (27).

A RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) vizsgálatban 29 országból 1513 beteget kettős vak vizsgálattal átlagosan 3,4 éven keresztül napjában egyszer adott 50–100 mg losartannal kezeltek. A szérum kreatinin koncentráció megkettőződésének gyakorisága (rizikócsökkenés 25%, $p = 0,006$), a proteinuria csökkenése (35%, $p < 0,001$) és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása (kockázatsökkenés 28%, $p = 0,002$) szignifikánsan javult losartan alkalmazása esetén (8). Losartan háromhónapos alkalmazása során mind a proteinuria, mind az albuminuria, mind a microalbuminuria csökkenése megegyezett az enalapril adása során mért értékkel (35). Az akut veseelégtelenség lehetősége miatt arteria renalis obstrukció esetén kontraindikált az angiotenzinrendszer gátlása (akár ACE, akár ARB), azonban a renovascularis hypertonia diagnosztikus izotópvizsgálatában egyes szerzők ACE-gátló helyett receptorbénító losartannal a diagnózis nagyobb mérvű megbízhatóságáról számoltak be (18).

Valsartan (80 és 160 mg) és captopril (3×25 mg) kezelés hatását hasonlították össze normotoniás és hypertoniás, 2. típusú diabeteses betegekben. Az egyéves kezelési periódus végén hasonló mértékű MAU-csökkenés mellett a gyógyszer okozta mellékhatások kedvezőbb voltát találták a valsartannal kezelt betegekben (33). A MARVAAL vizsgálatban amlodipin és valsartan összehasonlító vizsgálata történt. A valsartannal kezelt csoportban több beteg vált normalbuminuriássá, mint az amlodipinnel kezelték közt (29,9% vs. 14,5%, $p = 0,001$). A 24. héten történt értékelés szerint hasonló vérnyomáscsökkentés mellett a vizelet albumin 29,6%-kal csökkent a valsartancsoportban, míg 17,2%-kal emelkedett a csak amlodipint kapók ($p < 0,001$) között. A hasonló mérvű vérnyomáscsökkentés mellett észlelt nagyobb mérvű renoprotektív hatást a vizsgálat igazolta.

Előrehaladott veseelégtelenségben alkalmazott hathónapos valsartankezelés tartós proteinuriacsökkenést eredményezett a vérnyomás mérséklése mellett (38).

Kalciumantagonisták alkalmazása diabetesben

A kalciumantagonisták elsőként (A) ajánlott vérnyomáscsökkentő, antianginás hatású készítmények, hiszen a szívizom oxigénszükségletét a vascularis ellenállás csökkentésével, a koszorúerek áramlásfokozódását azok vascularis rezisztenciájának csökkentésével érik el. A nagyfokban érszelektív hatású dihydropyridin kalciumantagonista készítményeknek nincs direkt farmakológiai hatása a kontraktilitásra, a szívfrekvenciára és az ingervezetésre. A kalciumantagonista gyógyszerek közül a dihydropyridinszármazékok enyhe diuretikus és natriuretikus hatással is rendelkeznek, mely kedvezően növeli antihypertensív hatásukat. Alkalmazásuk során nem csökken az autoregulációval bíró szervek (szív, agy, vese, uterus) véráramlása. Antihypertensív hatásukra jellemző, hogy magasabb vérnyomásértékek esetén hatékonyabbak, alacsony reninszinttel járó állapotban nagyobb hatásúak (pl. időskor), metabolikusan neutrálisak, jól kombinálható készítmények.

A kalciumantagonisták cardio- és nephroprotektív hatását számos nemzetközi vizsgálat bizonyította (amlodipin; PRAISE, TOMHS, diltiazem; ASIS, NORDIL, felodipin; FAPS, HOT, STOP-2, V-Heft III isradipin; MIDAS, STOP 2, SWISH; lacidipin; ELSA; nifedipin; ASIS, ENCORE, INSIGHT, STONE, TIBET; nisoldipin; DEFIANT, nitrendipin; Syst-Chine, Syst-Eur; verapamil; APSIS, DAVIT, VHAS stb.).

A kalciumcsatorna-blokkolók antihypertensív hatását elemző „A” minősítésű vizsgálatok metaanalízise során 21 611 beteg adatát értékelték. Az adatok elemzése során egyértelművé vált, hogy a kalciumcsatorna-blokkolóval kezelték össz- és cardiovascularis mortalitása, és súlyos cardiovascularis eseményeinek kockázata nem különbözik a béta-receptor-blokkolóval, illetve diuretikummal kezelt betegekénél észleltektől. Kalciumcsatorna-blokkolók adása esetén 25%-kal kisebb volt a stroke és 19%-kal nagyobb volt a myocardialis infarctus kockázata. ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók összehasonlításakor diabeteses hypertoniás betegek esetében az össz- és cardiovascularis mortalitás, stroke és szív-elégtelenség előfordulása nem különbözött, de az ACE-gátlóval kezelték körében a myocardialis infarctus gyakorisága kisebb volt. (36). Az egyes kalciumantagonisták antihypertensív hatása között nincs szignifikáns különbség. Legkifejezettebben azokban az esetekben hatnak, amikor a renin-angiotenzin rendszer aktivitása a legalacsonyabb, ezért észleljük idős egyéneknél kifejezett hatásukat. Miután a kalciumantagonisták elsősorban az arteriolákban fejtik ki hatásukat, és így a perifériás ellenállást csökkentik, a diastolés vérnyomást befolyásolják kedvezően.

A randomizált, placebokontrollos diabeteses hypertoniás betegekkel végzett lezárt vizsgálatok közt a Syst-Eurban a nitrendipinre épülő kezelés során a stroke és egyéb cardiovascularis kockázat csökkenéséről számoltak be a 60 évnél idősebb ($n = 4695$) izolált systolés hypertoniás betegek adatainak elemzésekor. A kezelt betegek 10,5%-a volt diabeteses ($n = 492$), és a végpontok elemzésekor igen

kedvező hatást találtak a vizsgálat végén. Diabetesesekben 70%-os, míg a nem diabetesesekben 16%-os cardiovascularis mortalitás csökkenés és 62 illetve 25%-os cardiovascularis morbiditás csökkenést találtak (45). Hasonló eredményekről számoltak be a Kínában, ugyancsak nitrendipinnel végzett Syst-China vizsgálatban is. A 2394 bevont beteg közül 4,1% (n=98) volt diabetese, és a végpontokban mind a mortalitás (-59% vs. -36%), mind morbiditás (-74% vs. -34%) szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a nem diabetese csoportban (28).

Az ALLHAT vizsgálatban (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) amlodipin, lisinopril, doxazosin, chlortalidon) 40 000 beteget randomizáltak, közülük több mint 7000 volt diabetese (13). FACET vizsgálatban (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) amlodipin vs. fosinopril összehasonlító elemzése során a 2-es típusú diabetesben szenvedő hipertóniások adatait értékelték (47).

A HOT vizsgálatban 18 790 beteg közül 8% volt diabetese, azonban körükben a feloldipinre alapozott terápia még kedvezőbb eredményeket bizonyított, mint a nem diabetese betegekben (22), amit részben a metabolikus neutralitással (44), részben direkt renoprotekcióval magyarázunk.

Béta-blokkolók diabetesben

1958-ban számoltak be először béta-adrenerg-blokkoló hatású szerről, majd 1964-ben közölték az első eredményeket a propranolol antihypertensív hatásáról. A béta-receptor-blokkolók amelle, hogy kiváló antihypertensív hatásúak, egyetlen olyan gyógyszer-család, melynek antiarhythmias és anti-schaemiás hatása is van (24).

A hosszú hatású metoprolollal (MERIT-HF), a bisoprolollal (CIBIS II), bucindolollal (BEST), a carvedilollal (Carvedilol HF-Study, (COPERNICUS, CAPRICORN) végzett vizsgálatok eredményeinek ismeretében szívelégtelenség-gel járó állapotban mind az európai, mind az amerikai ajánlásban szerepelnek (1).

A béta-receptor-blokkolók mind monoterápiában, mind kombinációban elsőként („A”) javasolt szerek essentialis hypertonia esetén. Az egyes készítmények antihypertensív hatásában nincs lényeges különbség, a nemzetközi és hazai ajánlások (lezárult vizsgálatok eredményei miatt) elsőként a szelektív, ISA tulajdonságok nélküli, hosszú hatású béta-receptor-blokkolók adását javasolják (29).

UKPDS-ben (United Kingdom Prospective Diabetes Study) atenolol- vagy captoprilkezelés történt diabetese betegekben. Az átlagos 8,4 év utánkövetési idő végén a szorosan kontrollált csoportban 24%-kal kevesebb diabeteshez társuló szövődmenyt, 32%-kal kevesebb diabeteshez társuló mortalitást és 44%-kal kevesebb stroke-ot találtak, mint a kevésbé szorosan ellenőrzött csoportban (49). A vizsgálat a szoros vérnyomáskontroll kiemelt jelentőségét bizonyította a diabeteshez társuló macroangiopathiák megelőzésében. Az a tény, hogy a kemény végpontok tekintetében nem volt különbség az atenolollal, illetve ACE-gátlóval kezelt betegek körében, egyértelművé tette, hogy a béta-receptor-blokkolók számos metabolikus mellékhatása ellenére „A”-szintű

evidenciával adható szerek diabetesben. A vizsgálat egyben igazolta, hogy a szénhidrát-anyagcsere szoros egyensúlyban tartása a microvascularis szövődmenyek szempontjából kiemelt jelentőségű. A metabolikus mellékhatások közül kiemelhető, hogy átlagosan 10–20%-kal emelik a trigliceridszintet, 10–15%-kal csökkentik a HDL-koleszterint, csökkentik a perifériás inzulinérzékenységet, 6 hónapos kezeléssel átlagosan 1,2 kg (0–5–3,5 kg) testsúlynövekedést okoznak.

Kombinációs kezelések

A hypertóniás betegek tartós kezelése során csak 30–40%-ban sikeres monoterápiával a célvérnyomásérték elérése. A több mint 4000 beteg adatát feldolgozó, Magyarországon végzett elemzés szerint a betegek 68%-át gyógyszerkombinációval kezelték, és ezen betegek 10,7%-a béta-receptor-blokkoló + kalciumantagonista kombinációs kezelésben részesült (14). Az egyes vizsgálatok során a kezelték 2–4 eltérő hatásmechanizmusú szer adásával váltak normotoniássá (HOT, UKPDS, ABCD, ALLHAT, CONVINCE, Syst-Eur, Syst-Chine, STOP-2).

Diabetes mellitusban hypertonia megjelenésekor 130/85 Hgmm vérnyomás esetén az antihypertensív kezelést el kell kezdeni. A progresszió lassításának leghatékonyabb eszköze a normoglykaemia fenntartása mellett a korszerű nephroprotektív szerek mielőbbi alkalmazása. A számos vizsgálat egyértelművé tette, hogy bármely monoterápiánál kedvezőbb az additív szinergizmusú kombinációs kezelés [pl. benazepril-amlodipin kombináció (16), vagy lisinopril és verapamil együttes vagy külön-külön alkalmazásakor (3)]. Hasonló eredményeket találtak ramipril és felodipin együttes adása során: mind a vizeletalbumin-csökkenés, mind a vesefunkció nagyobb mértékben javult, mint bármelyik szer önálló alkalmazása során (12). ACE-gátló és diuretikum együtt adása ugyancsak logikus döntés a gyakori volumendepletio miatt, és ACE-gátló valamint béta-receptor-blokkoló együttes adása javasolt, ha a pulzusszám 84/min-nál nagyobb (4).

Az eddig befejeződött ACE-gátlókkal és angiotenzin-II-receptor-blokkolókkal történt rövid távú, összehasonlító vizsgálatok hasonló vérnyomáscsökkentő hatás mellett a receptorblokkolók jobb tolerálhatóságát mutatták (6).

Diabetese nephropathia következtében kialakuló veseelégtelenség komplex kezelése

A kezelés célja ebben a szakaszban is az állapotromlás lassítása. A vérnyomás és keringés szoros kontrollja mellett a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartása, a fehérjebevitel korlátozása, a só- és vízhiánytartás egyensúlyának fenntartása, a metabolikus acidosis korai kezelése, a renalis anaemia befolyásolása és a vesepótló kezelésre való felkészítés szükséges.

A megfelelő energiabevitel a számos korlátozás mellett a diétás ismeretek oktatásával, számonkérésével lehetséges. A komplex nephrologiai, diabetológiai, cardiologiai gondozás során a hyperlipidaemia kezelése, az infekciók megelőzése, a renalis osteodystrophia progressziójának megelőzése mind a beteg, annak családjának, mind a kezelőorvosok összehangolt munkáját igénylő feladat.

Ha a GFR 10–15 ml/min alá csökken, súlyosbodó metabolikus acidosis tünetei jelentkeznek, az anaemia, illetve az uraemia nem uralható konzervatív módon, akkor inkább előbb, mint később a vesepótló kezelés megkezdése javasolt. A hemodialízis nagyon hatásos, gyakori orvosi ellenőrzést tesz lehetővé, nincs fehérjevesztés, ugyanakkor gyakoribbak a cardiovascularis szövődmények, az ioneltérések és metabolikus ingadozások. A folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) során kevesebb cardiovascularis szövődmény, metabolikusan jobban egyensúlyban tartható az állapot, azonban a kezelés fehérjevesztéssel társul, a peritoneum állandó infekciós veszélye mellett (46).

A diabetesben megjelenő vesebetegség korai felismerése csak a belgyógyász, nephrologus, hypertóniával foglalkozó szakember és diabetológus szoros együttműködésével valósítható meg. A progresszió késleltetése a korszerű nephroprotektív szerek, a normotonia, a normoglykaemia elérésével és a fehérjebevitel korlátozásával érhető el. Az uraemiás szövődmények az alultápláltság, az anaemia, az osteodystrophia és acidosis kezelésével mérsékelhetők. A kísérő szív- és érbetegségek mellett a diabeteses neuropathia és retinopathia a microvascularis elváltozásokkal párhuzamosan progredial. A vesepótló kezelésre történő előkészítés magában foglalja a betegek megfelelő képzését (diéta, önvérnyomásmérés, életmódváltozás), az időben megkezdett listára vételt és dialízist egyaránt.

IRODALOM: 1. Abraham, W. T.: Beta-blockers. The Standard of Therapy for Mild Heart Failure Arch. Intern. Med., 2000, 160, 1237-1247. – 2. Agardh, C. D., Puig, J. G., Charbonnel, B. és mtsai: Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine J. of Human Hypertension., 1996, 10, 185-192. – 3. Bakris, G. L., Barnhill, B. W., Sadler, R.: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. Kidney Int., 1992, 41, 912-919. – 4. Bakris, G. L., Williams, M., Dworkin, L.: for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. J. Kidney Dis., 2000, 36, 646-661. – 5. Barna I., de Châtel R.: Angiotensin konvertáló enzimbénítők alkalmazása diabetes mellitusban. Diabetologia Hungarica, 1997, 5, 69-74. – 6. Barna I.: ACE-gátló és angioreceptor-bénítők alkalmazása diabetesben. Hypertonia és Nephrologia, 2001, 5, 219-224. – 7. Basta, E., Bakris, G.: Célok és lehetőségek a diabeteses hypertóniás betegek kezelésében. Curr. Hypertension Rep., (magyar nyelvű kiadás) 2002, 1, 180-187. – 8. Brenner, B. M., Cooper, M. E., Zeeuw, D. és mtsai: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N. Eng. J. Med., 2001, 345, 861-869. – 9. Burnier, M.: Angiotensin 2 type I receptor blockers. Circulation, 2001, 103, 904-912. – 10. Chapman, N., Neal, B.: A különféle gyógyszercsoportokra épülő antihypertensiv kezelések összehasonlítása: az újabb vizsgálatok prospektív elemzése. Curr. Hyp. Rep., (magyar nyelvű kiadás), 2001, 2, 78-87. – 11. Cordonnier, D. J.: ACE inhibitors in type II diabetes

Am. Soc. Nephrol., 1999, 10, 1253-1263. – 12. Corradi, L., Zoopi, L., Lusardi, P.: Effects of felodipine addition to ramipril on albuminuria in diabetic hypertensive patients with impaired renal function. Am. J. Hypertens., 1998, 11, 112A. – 13. Elliot, W. J.: ALLHAT: the largest and the most important clinical trial in hypertension ever done in the USA. Am. J. Hypertens., 1996, 9, 409-411. – 14. Farsang Cs., Alföldi S., Barna I. és mtsai: A magasvérnyomás hatékony kontrollja Curr. Hypertension Reports., 2002, 1, 201-207. – 15. Farsang Cs.: Az angiotenzin II AT1-receptor-blokkolók jelentősége. Az irbesartan helye az AT1-receptor-antagonisták között. Hypertonia és Nephrologia, 1999, 3, 80-83. – 16. Fogari, R., Zoppi, A., Mugellini, A. és mtsai: Effect of benazepril plus amlodipine vs. benazepril alone on urinary albumin excretion in hypertensive patients with type II diabetes and microalbuminuria. Clin. Drug Invest., 1997, 13 (suppl. 1), 50-55. – 17. Furberg, C. D., Pitt, B. P.: Are all angiotensin converting enzyme inhibitors interchangeable? J. Am. Coll. Card., 2001, 37, 1456-1460. – 18. Fuster, D., Paz, Marco, M.: A case of renal artery stenosis after transplantation: can losartan be more accurate than captopril renography? Clin. Nucl. Med., 1998, 23, 731-734. – 19. Grup Italiano di Studi Epidemiologici Nefrologia (GISEN) Study: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet., 1997, 349, 1857-1863. – 20. Gustafson, I., Top-Pedersen, C., Kober, L. on behalf of the TRACE Study Group: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. J. Am. Coll. Card., 1999, 34, 83-89. – 21. Hansson, L., Lindholm, L. H., Niskanen, L., és for the CAPP Study Group: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet., 1999, 353, 611-616. – 22. Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G. for the HOT Study Group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet., 1998, 351, 1755-1762. – 23. Kasiske, B. I., Kalil, R. S., Ma, J. Z.: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med., 1993, 118, 129-138. – 24. Kékes E.: Béta-receptor-blokkoló szerek in A Hypertonia Kézikönyve szerk: Farsang Cs, Medintél., 2000, 533-547. old. – 25. Kiss I., Farsang Cs., de Châtel R. és mtsai: A hipertónia-betegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság Állásfoglalása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. Kardiológiai Útmutató., Debrecen, Medition Kiadó, 2002, 175-227. – 26. Klag, M. J., Whelton, P. K., Randal, B.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 13-18. – 27. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. és mtsai: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 851-859. – 28. Liu, L., Wang, J. G., Gong L.: for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group: Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J. Hypertension., 1998, 16, 1823-1829. – 29. Matos L.: A béta-blokkolók jelene és jövője a kardiológiai terápiában. Kardiológus, 2002, 1-2, 58-72. – 30. Mimran, A., Insua, A., Ribstein, J.: Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. J. Hypertension., 1988, 6, 919-922. – 31. Mogensen, C. E., Keane, W. F., Bennett, P. H.: Prevention in diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Lancet, 1995, 346, 1080-1084. – 32. Molnár M., Degrell P., Wittmann I. és mtsai: A 2-es típusú diabeteses betegek veseelváltozásainak sokszínűsége. Diabetologia Hungarica, 2001, 9, 213-221. – 33. Muirhead, N., Feagan, B. F., Mahon, J.: The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus a placebo-controlled trial. Curr. Ther. Res., 2000, 60, 650-660. – 34. Nagy J., Molnár M., Wittmann I.: A microalbuminuria jelentősége a diabeteses nephropathia korai diagnózisában és kezelésében. Diabetologia Hungarica, 1996, 4, 5-11. – 35. Nielsen, S., Dollerup, J., Nielsen, B.: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension: an enalapril-controlled 3-month study. Nephrol. Dial. Transpl., 1997, 12, (Suppl. 2) 19-23. – 36. Opie, L. H., Schall, R.: Evidence-Based Evaluation of Calcium Channel Blockers for Hypertension. Equality of Mortality and Cardiovascular Risk Relative to Conventional Therapy. J. A.

Coll. Cardiol., 2002, 39, 315-322. – 37. Parving, H. H., Rossing, P., Hommel, E. és mtsai: Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy – 10 years experience. Am. J. Kidney Dis., 1995, 26, 99-107. – 38. Plum, J., Buntgen, B., Nemeth, R. és mtsai: Effects of the angiotensin II antagonists valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. J. Am. Soc. Nephrol., 1998, 9, 2223-2234. – 39. Pohl, M., Cooper, M., Ulrey J. és mtsai: Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive patients with type II diabetes and proteinuria. Am. J. Hypertens., 1997, 10, 105A. – 40. Remuzzi, A., Puntorieri, S., Battaglia, C.: Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecule and water and lessens glomerular injury in the rat. J. Clin. Invest., 1990, 85, 541-549. – 41. Rydén, L., Armstrong, P. W., Cleland, J. G. és mtsai: Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients et high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Eur. Heart. J., 2000, 21, 1697-1678. – 42. Silkensen, J. R., Agarwal, A.: Diabetic Nephropathy 42-49 In Nephrology and Hypertension, Szerk: Tischer, C. C., Wilcox, C. S. Lippincot Williams, Philadelphia, PA, USA 1999, – 43. Sobel, B. J., Bakris, G. L.: Hypertension. Clinicians Guide to Diagnosis and Treatment. Hanley and Belfus, Philadelphia, 1999, 46-48, 57-58. old. – 44. Sowers, J. R.: Effects of calcium antagonists on insulin sensitivity and other metabolic parameters. Am. J. Cardiol., 1997, 79, 24-28. – 45. Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R. H.: For the

Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. Hypertension., 1998, 32, 404-409. – 46. Szegedi J., Valikovic F.: A diabeteses nephropathia kezelése. LAM., 1996, 6, 294-304. – 47. Tatti, P., Pahor, M., Byington, R. B.: Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care, 1998, 21, 597-603. – 48. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet., 2000, 355, 253-259. – 49. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br. Med. J., 1998, 317, 703-713. – 50. Veelken, R., Delles, C., Hilgers, K. F. és mtsai: Outcomes survey in unselected hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: Effects of ACE inhibition. AJH. 2001, 14, 672-678. – 51. Viberti, G., Mogensen, C. E.: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA, 1994, 271, 275-279. – 52. Williams, B.: Efficacy of angiotensin II antagonists: a comparative analysis J. Human Hypertens, 1999, 13, 32.

(Barna István dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a. 1083)

*„Ahogy tudásunk gyarapszik és egy dolgot jobban megértünk,
annak egyre egyszerűbbé kell válnia, nem pedig bonyolultabbá.”*

M. M. Wintrobe

KRANKENHAUS JOHANNEUM WILDESHAUSEN

Wir sind ein kath. Allgemeinkrankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit insgesamt 156 Betten in den Hauptabteilungen, Innere Medizin, Chirurgie, Anästhesie / Intensivmedizin sowie den Belegabteilungen Gynäkologie/Geburtshilfe, Urologie und HNO.

Zum nächstmöglichen Termin suchen wir eine/einen

Assistenzärztin / -arzt für die Innere Medizin

Die Weiterbildungsermächtigung in der Inneren Medizin beträgt vier Jahre und kann auch auf die Weiterbildungszeit in der Allgemeinmedizin angerechnet werden.

Assistenzärztin / -arzt für die Chirurgie

Die Weiterbildungsermächtigung in der Chirurgischen Abteilung beträgt drei Jahre.

Wir bieten eine vielseltige, überdurchschnittlich gute und praktische Ausbildung sowie eine großzügige Freizeitregelung für Bereitschafts-/Rufbereitschaftsdienste.

Wildeshausen, eine attraktive Kreisstadt mit ca. 20 000 Einwohnern liegt in Norddeutschland; ca. 30 Autominuten vor Bremen, Zahlreiche Freizeiteinrichtungen, kulturelle Angebote und ein grünes Umland machen das Leben lebenswert.

Sind Sie interessiert, in unserem Hause zu arbeiten? Dann rufen Sie uns an!

Nähere Auskünfte ertellen Ihnen die Chefarzte Herr Dr. W. Opitz (Innere Medizin, Fon 049 4431/982-830) und Herr Dr. H.-J. Herrmann (Chirurgie, Fon 049 4431/982-850).

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an das Krankenhaus Johanneum Wildeshausen Personalabteilung Postfach 1354 27793 Wildeshausen Deutschland

Felnőttkorban megjelenő Still-betegség – 18 eset kapcsán

Kádár János dr. és Petrovicz Edina dr.

Fővárosi Szent László Kórház, VI. Fertőző Belgyógyászati Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Szalka András dr.)

Bevezetés: A felnőttkorban megjelenő Still-betegség (septicus képpel járó juvenilis rheumatoid arthritis) a bakteriális sepsishez, lymphomához, reumatológiai vagy szisztémás autoimmun betegségekhez hasonló tüneteket okozó ritka kórkép. Diagnózisa nehéz, a kórkép az „ismeretlen eredetű lázak” egyik oka lehet. A kórisme részben egyéb betegségek kizárásán, illetve diagnosztikai kritériumokon alapul. Jellemző vonása az akut fázis protein szaporulat. A bőrkiütés átmeneti. A kezelés alapja az immunszuppresszió, a folyamat kiújulhat. **Célkitűzés:** A szerzők saját beteganyagán a betegségre leginkább jellemző tünetek és laboratóriumi leletek valamint a betegség lefolyására jellemző adatok vizsgálatát tűzták ki célul. **Módszer:** Retrospektív epidemiológiai vizsgálat 18 saját beteg adatainak feldolgozásával. **Eredmények:** A szerzők vizsgálata alapján a betegség jellegzetes tünetei: a láz, torokfájás, arthritis, arthralgia, bőrkiütés, hepatomegalia, splenomegalia, lymphadenomegalia és pleuritis, míg a típusos laboratóriumi leletek: a magas CRP, alacsony PCT, negatív Waaler-Rose- és ANA-teszt, alacsony szérumszén-dioxid-érték, leukocytosis, thrombocytosis, magas alkalikus foszfatáz aktivitás és LDH-érték és pozitív csontszcintigráfia voltak. A láz többnyire szteroidfüggőnek bizonyult. A betegséget többnyire 2–3 hónap után ismerték fel, a visszaesések gyakoriak voltak. **Következtetés:** A betegség szerepe jelentős az ismeretlen eredetű lázas betegségek differenciáldiagnózisában. A kórkép diagnosztikája a klinikai kép és a leletek együttes értékelésén alapul. Tartós immunszuppresszív kezelés szükséges.

Kulcsszavak: Still-betegség, arthritis, sepsis, láz

Adult onset Still's disease – a survey of 18 cases. Introduction: Adult onset Still's disease (juvenile rheumatoid arthritis with septic appearance) is rare, leading to clinical signs similar to those seen in bacterial sepsis, lymphomas, rheumatological, or systemic autoimmune diseases. The disease can present with a fever of unknown origin, and can cause difficulties in the diagnosis. It is based upon, partly, the exclusion of other diseases and on diagnostic criteria. Its characteristic feature is the rise of acute phase proteins. Exanthemata are temporary. The basis of treatment is immunosuppression, however relapses can occur. **Aim:** The aim of the authors was to evaluate on the most characteristic clinical signs and laboratorial data of their patients, and to examine the revealing parameters of the course of the disease. **Method:** Retrospective epidemiological survey of the data obtained from 18 patients. **Results:** The characteristic signs of the disease were, fever, sore throat, arthritis, joint pain, exanthemata, hepato-splenomegaly, lymphadenomegaly, pleurisy. The typical laboratorial data were: elevated CRP, low PCT, negative Waaler-Rose and ANA test, low serum iron level, leukocytosis, thrombocytosis, elevated alkaline phosphatase activity, high LDH, positive bone scintigraphy. The fever was steroid dependent. Generally, the illness was recognised after 2–3 months, and relapses were frequent. **Conclusions:** Still's disease has an important role in the differential diagnosis of fever of unknown origin. The diagnosis is based upon the evaluation of clinical signs and laboratorial data together. Prolonged immunosuppressive therapy is required.

Key words: Still's disease, arthritis, sepsis, fever

A felnőttkorban megjelenő Still-betegség ritka kórkép, rendszerint magas lázzal jár, és septikus állapot-

Rövidítések: ADH = antidiuretikus hormon; ANA = antinukleáris antitest; ARDS = akut respiratorikus disztressz-szindróma; ConA = konkanavalin A; CRP = C-reaktív fehérje; DIC = disszeminált intravasculáris koaguláció; EBV = Epstein-Barr-vírus; HLA = fő hisztokompatibilitási antigén; IL = interleukin; JRA = juvenilis rheumatoid arthritis; MTX = metotrexát; n = esetszám; PCT = prokalcitonin; PHA = fitohemagglutinin; SeAP = szérumszén-dioxid-alkalikus foszfatáz; SPA = szeronegatív spondarthritis; SNSA = szeronegatív rheumatoid arthritis; spp = species; TCR = T-sejt-receptor; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura

hoz társuló tünetek kísérik. Felismerése nehéz, a diagnózis megállapításáig rendszerint hosszú idő telik el. A kép gyakran „ismeretlen eredetű láz” formájában jelentkezik.

A fogalom meghatározása „kis herceg”-i (t.i. jobban tudni véljük azt, amit valamilyen néven nevezünk). A betegséget a juvenilis rheumatoid arthritis szisztémás, az eredeti fogalmi körtől eltérő megjelenésű manifesztációjának tartják, ahol magát a juvenilis rheumatoid arthritist is eredetileg a rheumatoid arthritistől származtatták (14). A kórkép számos, különféle etiológiát, manifesztációt és prognó-

zist foglal magában. A diagnózis klinikai – bevételi és kizárási – kritériumok alapján történik, egyértelmű radiológiai, vagy laboratóriumi jele nincs:

– arthralgia (98%) – mozgáskorlátozottsághoz csak az esetek 10–15%-ában vezet,

- láz,
- bőrkiütés,
- lymphadenomegalia,
- hepato-splenomegalia.

A betegség etiológiája és patogenezeise nem teljesen ismert. Bizonyos genetikai fogékonyságnál környezeti hatások szerepét is leírták. A kórkép HLA-asszociációja jóval gyengébb, mint azokban az esetekben, ahol a juvenilis rheumatoid arthritis fiatal korban kezdődik, és a folyamat inkább az ízületeket érinti (I. pauciarticularis JRA, polyarticularis JRA – reumafaktor pozitivitással, vagy a nélkül). A folyamat fertőzőes eredetét sugallják azok a tények, melyek szerint a lefolyás hasonló reaktív arthritishoz (mint amelyet *Mycoplasma* (30) –, *Chlamydia* spp. – és parvovírus által okozott fertőzések után látunk), a synovialis folyadék mononukleáris sejtjeiből rubeolavírust is izoláltak; bakteriális eredetű peptidoglikánellenes antitestet mutattak ki (különösen *Streptococcus* ellenit); a betegekben olyan HLA- szakaszok találhatóak, melyek homológok EBV glikoprotein 110 és *E. coli* J hő-shock protein epitóprészleteivel. Valamilyen vírus vagy baktérium okozta betegségre utaló szerológia az esetek 48%-ában pozitivitást mutat (42).

Tünetek

Az egyes tünetek előfordulási gyakoriságát az 1. táblázat mutatja. Ezek:

- arthritis; arthralgia az esetek 38%-ban jelen van, mozgáskorlátozottsághoz csak 10–15%-ban vezet,
- láz hidegrázásokkal, legalább napi egy kiugrással (ezért sokszor bakteriális sepsisre gondolnak),
- bőrkiütés, mely általában morbilliform, de lehet urticariform is, néhány mm átmérőjű, a mellkason, a végtagok proximális részén, de az arcon és a tenyéren-talpon is jelentkezhet. Többnyire a láz ideje alatt fordul elő, magától elmúlik, nem viszket (az esetek 95%-ában), vakarásra vagy melegre, stresszre előjöhethet (Koebner);
- lymphadenopathia (lymphoma képét keltve),
- hepatomegalia és/vagy splenomegalia,
- torokfájás (sokszor a beteget tonsillitis miatt kezelik).

Diagnózis

A betegség diagnózisának megállapítása *diagnosztikai kritériumok* alapján történik. Legalább hat ismert csoportosítás létezik (25), a legelfogadottabb a Yamagu-

1. táblázat: Az egyes tünetek előfordulásának gyakorisága (%) a felnőttkori manifesztációjú Still-betegségben – az irodalmi és saját adatok összehasonlítása

Tünet	Fra (n = 65) (23)	Jap (n = 90) (46)	Kan (n = 62) (31)	Saját (n = 18)
Láz	94	100	100	100
Bőrkiütés	85	87	87	77
Arthritis, arthralgia	69	72	94	100
Myalgia	61	56	84	
Torokfájás	67	70	92	
Fogyás (–10%)	29	56	76	50
Hepatomegalia	9	48	44	55
Splenomegalia	21	65	55	42
Lymphadenomegalia	48	69	74	33
Pleuritis	12	12	53	
Tüdőinfiltrátum	9	16	27	
Pericarditis	23	10	37	
Myocarditis	4			
Hasi fájdalom	6		48	

Fra = Franciaországban végzett vizsgálat
Jap = Japánban végzett vizsgálat
Kan = Kanadában végzett vizsgálat

2. táblázat: Felnőttkori manifesztációjú Still-betegség diagnosztikai kritériumai Yamaguchi (48) szerint

Major kritériumok:

1. Arthritis:
 - a) duzzanat vagy mozgáskorlátozottság melegség, fájdalom, vagy ízületi merevség
 - b) a gyulladás tartama (mélypont) hat hét (egy, vagy több ízületen)
 - c) egyéb ok kizárható
2. Láz: perzisztálóan, intermittáló jelleggel
3. Típusos bőrkiütés
4. Leukocytosis

Minor kritériumok:

- torokfájás
- lymphadenopathia és/vagy splenomegalia
- májfunkciós eltérések
- ANA és reumafaktor hiánya

Minimálisan 5 kritérium szükséges, ebből legalább 2 major legyen

chi-kritériumrendszer (48), melynek szenzitivitása 96%, specificitása 92% (2. táblázat). Immunológiai szempontból a diagnózis más ismert poliszisztémás autoimmun betegségek kizárásán alapul.

Krónikus arthritisszel az esetek kb. 60%-a jár (23). A betegek átlagos életkora 38,1 év, az esetek 67%-a kezdődik 35 éves kor felett. A nők gyakrabban érintettek (az esetek 65–70%-ában); a 16. életév feletti esetek incidenciája férfiaknál 0,22/100 000, nőknél 0,34/100 000 (21, 46). Az egyes ízületek érintettségének gyakoriságát a 3. táblázat mutatja.

Nyirokcsomó biopszia nem tartozik a betegség diagnosztikájához, mégis a vizsgálatok során gyakran elvégzik. A szövettan első rátekintésre félrevezető: a szerkezet felbomlása malignus lymphomáéhoz hasonlít: a szabályos szerkezet felbomlik, destruktív lymphadenopathia (15) látszik, a kép a Kikuchiszindrómáéhoz hasonlít. A lymphoid proliferáció masszív, főként interfollicularisan és paracorticalisan észlelhető, ez utóbbi régió ki is szélesedik.

3. táblázat: Az egyes ízületek érintettségének gyakorisága felnőttkori manifesztációjú Still-betegségben (n = 45) (14)

Ízület	Gyakoriság (%)
Térd	69
Csukló	67
PIP	44
MCP	42
Boka	38
Könyök	29
Váll	24
DIP	9
Csípő	7
Temporomandibularis	4

PIP= proximalis interphalangealis ízület
MCP=metacarpo-phalangealis ízület
DIP= distalis interphalangealis ízület

A jellemző laboratóriumi leleteket a 4. táblázat mutatja. A diagnózisban a csontszcintigráfia sokat segíthet, és a folyamat aktivitásának monitorozására is ez ajánlható (34) (fokozott az érintett ízületek ^{99m}Tc-metilén-difoszfónát izotóp felvétele). Ugyancsak kóros a gadolíniummal érzékenyített ízületi MR-kép a betegség akut fázisa alatt (34): lázas állapot idején csontvelődéma mutatható ki (ez biopsziával is alátámasztható). Az oedema fokális extracapsularis, ezt el kell különíteni az osteomyelitistől és a rheumatoid arthritistől (ahol a lágyrészdéma főként intracapsularisan jelentkezik). Histiocyták, eosinophilek és plasmasejtek jelennek meg aktivált T-sejtek kíséretében fokozott MHC II-expresszióval (ez utóbbi a gyulladásos folyamat mérséklődésével pár-

4. táblázat: Felnőttkori manifesztációjú Still-betegségben jellemző leletek (14, 38, 39)

Rutinvizsgálatok leletei

- gyorsult süllyedés
- emelkedett CRP
- granulocytosis
- emelkedett LDH-szint
- emelkedett SeAP, GOT, GPT
- emelkedett szérumferritinszint (a ferritin egy része normálisan is glikozilált, és ennek a szintje nem emelkedik (6, 8, 43, 44))
- emelkedett szérumaldolázszint

Immunológiai leletek

- antinukleáris antitest: negatív – Still betegségben nem gyakoribb, mint az általános populációban
- DNS, RNS, hisztonellenes antitest: negatív
- lymphocytaproliferáció (ConA és PHA-ra): fokozott
- CD8-sejtszám: csökkent
- TCR $\gamma\delta$ sejtszám: az aktivitással arányosan emelkedett (10)
- IL-1 és IL-6 a synoviumban: magasabb (33)
- IL-1-inhibitor koncentrációja a szérumban és a vizeletben: magasabb
- magasabb IL-4 -szint és magasabb IgE-szint lymphocytatenyészetekben
- a savanyú glikoprotein és az α 1-antikimotripszin mikroheterogenitást mutat a felnőttkori és a gyermekkori esetek között (20)

Csontbiopszia: csontvelődéma

Csontvelő: csontvelői hyperplasia, haemophagocytosis (16, 40)

huzamosan csökken). A citotoxikus T-sejtek oligoklonális expanziójára utal, hogy a CD45ro pozitív fenotípusú T-sejt blastok száma emelkedik (10).

Rizikófaktorok

Egyedül a stressz hatását lehetett bizonyítani, kizárható a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a vakcináció, a transzfúzió, a sebészeti beavatkozás, a terhesség, illetve a megelőzően alkalmazott diéta szerepe. Nem volt kapcsolat tonsillectomiával, adenoidectomiával, appendectomiával, asthmával, szénanáthával, porbelégzéssel sem (32).

A kórkép lefolyása

Lehet monociklusos és policiklusos (38,5%), az esetek $1/3$ -ában az ízületi eltérés krónikus (24). A végtag proximalis részének gyulladása jellemző a krónikus, az izolált egyéb arthralgia pedig a ciklusos lefolyásra. Serositis a krónikussá vált formában ritkán fordul elő. A csuklók gyulladása esetén kell leginkább a szisztémás formára számítani (7). Radiológiai eltérés az ízületek több mint 50%-án egy év után alakul ki.

A betegséget számos alkalommal ritka megjelenési formák színezik, melyek egyrészt az életkilátásokat is korlátozhatják, másrészt differenciáldiagnosztikai nehézségeket is okozhatnak (5. táblázat). Az életveszélyes szövődmények gyakorisága a világ keleti és nyugati részén eltérő (19, 23).

Különösen nehéz a kórképet diagnosztizálni, ha az egyébként is septicus képpel járó betegséghez infektív endocarditis (49), bakteriális fertőzés, meningitis izgalmi jel társul.

5. táblázat: Ritkán előforduló klinikai megjelenési formák felnőttkori manifesztációjú Still-betegségben

- Hepatopathia (40) Still betegségben – akár életveszélyes manifesztáció is lehet
- Fulmináns hepatitis (4, 12, 39)
- Myocarditis, szívizomkárosodás – microangiopathia miatt (41)
- Tüdőérintettség: pleuritis (9), múltó infiltrátumok, ARDS (11), krónikus esetben restrictív tüdőbetegség, progresszív pneumonitis (26)
- Sjögren-szindróma
- Pure red cell aplasia (12)
- Calcinosis cutis az ujjakon (35)
- Intestinalis pseudoobstructio (35)
- Ismételt DIC (35)
- TTP (2, 3, 47)
- Septikus shock (11, 27)
- Inappropriate ADH-szekréció, hyponatraemiával (9)
- Pericardialis tamponád (28)
- Serositis (9)
- Asepticus meningitis (37)
- Agyvérzés (17)
- Szenzomotoros neuropathia, cochlearis vezetési zavar
- Veseamyloidosis (29)
- Fatális kimenetelű infekciók

Kezelés

Az aspirin többnyire hatástalan, az esetek 88%-ában szteroid adása szükséges. Első választásként az irodalom kis adagú methotrexat (5, 7, 47) alkalmazását ajánlja, de rendelkezésre állnak adatok az iv. immunoglobulin (3, 45), imuran, cyclosporin (22, 36), illetve a juvenilis rheumatoid arthritis kezelésénél jól bevált sulfasalazin kedvező hatásáról is. [Érdekes módon ez utóbbi alkalmazásánál ebben a betegségben a szokásosnál több mellékhatás lépett fel (13).] Amikor más okból csontvelő-transzplantációt végeztek Still-szindrómás betegen, a betegség elmúlt (18).

A betegség prognózisa

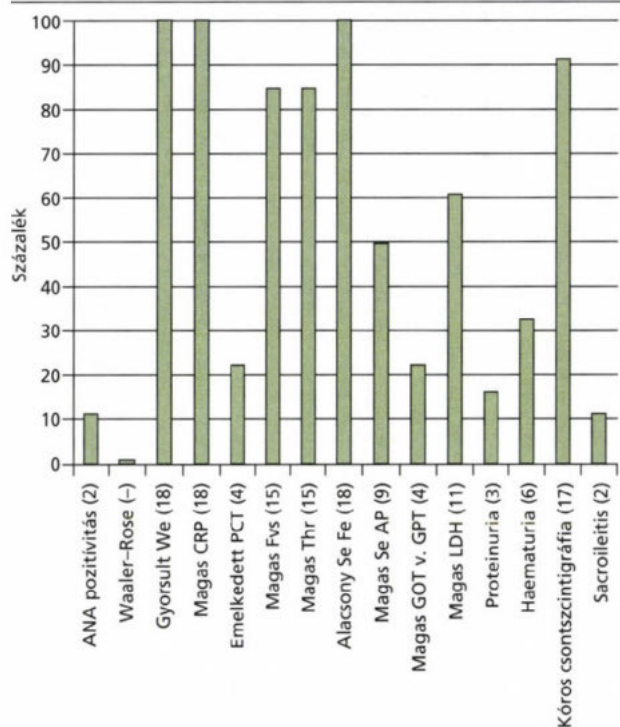
Átlagosan tíz éven át tart, amikor is a betegek felénél 10 év után is szükséges gyógyszerelés. A fizikai és pszichoszociális hátrány, valamint a tartós fájdalom az egészségesekhez viszonyítva kifejezettebb, de az állandó fájdalom ritkább, mint más reumás megbetegedésekben. Nem volt eltérés a betegek elért iskolázottságában, munkahelyi sikereiben, a betegállomány időtartamában vagy a jövedelemben (31).

Módszerek

A Fővárosi Szent László Kórház VI. Belgyógyászati Osztályán 1997 és 2001 között Still-betegség miatt kezelt 18 beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgálat retrospektív, elsősorban az epidemiológiai adatokat tekintettük át.

Eredmények

A 18 beteg átlagos életkorát és egyes klinikai jellemzőit a 6. táblázat mutatja. A diagnózis megállapításáig átlagosan 120 nap telt el, a betegek felvétele elsősorban tartós lázas állapot miatt került sor. A betegek a diagnózis megállapításáig átlagban 33 napot feküdtek valamilyen kórházban; a láz első megjelenésétől a diagnózis kimondásáig átlagosan 6 hét telt el.



1. ábra: Eltérések gyakorisága felnőttkori Still-betegségben a Fővárosi Szent László Kórház VI. Fertőző Belgyógyászati Osztályának anyagában (1997–2001)

ANA = antinukleáris antitest; We = vörösvérsejt-süllyedés; CRP = C-reaktív protein; PCT = procalcitonin; Fv = fehérvérsejtszám; Thr = thrombocytaszám; SeFe = szérumvas; GOT = glutaminsav-oxálecetsav-transzamináz; GPT = glutaminsav-piroszőlősav-transzamináz; LDH = laktát-dehidrogenáz; Zárójelben az esetszámokat tüntettük fel

A panaszok és tünetek előfordulásának gyakoriságát az 1. táblázat az irodalmi adatokkal összehasonlít-

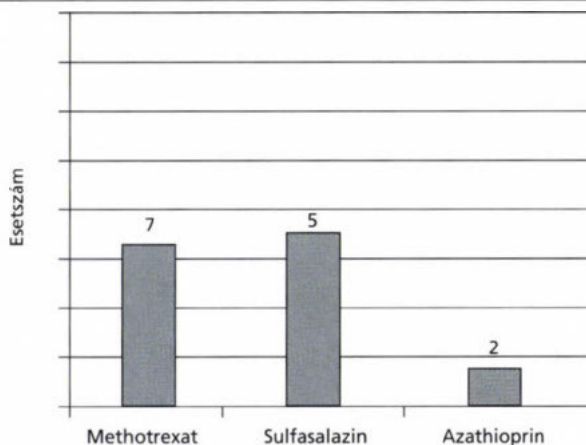
ítésükig átlagosan 120 nap telt el, a betegek felvétele elsősorban tartós lázas állapot miatt került sor. A betegek a diagnózis megállapításáig átlagban 33 napot feküdtek valamilyen kórházban; a láz első megjelenésétől a diagnózis kimondásáig átlagosan 6 hét telt el.

A panaszok és tünetek előfordulásának gyakoriságát az 1. táblázat az irodalmi adatokkal összehasonlít-

6. táblázat: Felnőttkori manifesztációjú Still-betegség a Fővárosi Szent László Kórház VI. Fertőző Belgyógyászati Osztályának anyagában (1997–2001)

Jellemző	Előfordulás
Esetszám	18
Férfi:nő	9:9
Átlagos életkor	36,9 ± 15,9
A diagnózisig eltelt hetek száma	16,9
Lázás állapot ideje a kezelésig (hetekben)	6,3
Kórházban töltött napok száma	33
Visszaesések száma egy betegre vetítve	0,8

Visszaesések száma egy betegre vetítve: egy beteg átlagosan ennyiszor jelentkezett ismételt, a korábbiakkal egyező panaszokkal a vizsgált öt éves időszakban



2. ábra: Felnőttkori Still-betegségben alkalmazott báziskezelés a Fővárosi Szent László Kórház VI. Fertőző Belgyógyászati Osztályának anyagában (1997–2001) (n = 14)

va mutatja be. A kóros vizsgálati leletek előfordulását az 1. ábra mutatja. Sztteroidkezelést minden esetben alkalmaztunk; „bázisterápiát” a 18 közül 14 beteg kapott. A kezelés típusait a 2. ábra részletezi.

Megbeszélés

A Fővárosi Szent László Kórház VI. Fertőző Belgyógyászati Osztályán 1997 és 2001 között 18 felnőttkorban megjelenő Still-betegséget észleltünk. Ez a szám az átlagos betegforgalom alapján várható értéknél jóval nagyobb. Ennek oka az lehet, hogy többször került olyan – „ismeretlen eredetű láz” miatt vizsgált – beteg látótérbe, akik panaszaival a lázas állapot hátterében más, gyakoribb etiológiát bizonyítani nem lehetett. Különbőféle, empirikusan indikált antibiotikus kezelésen már átestek, fertőzés lehetőségét már a felvételük előtt részletesen vizsgálták.

Jelen tanulmány során – az „ismeretlen eredetű lázas állapot” miatt kezelt betegeinkkel kapcsolatosan már látott – alábbi tapasztalat nyert alátámasztást: amennyiben három hét alatt sem derül ki a láz oka, annak fertőzőes eredete kevésbé valószínű.

A Still-betegséget az *immunszerológiai vizsgálatok* oldaláról megközelítve azt láthatjuk, hogy a diagnosztikai kritériumok „kizárások”-ak, a kórképhez negatív immunleletek tartoznak. Ez arra utal, hogy a betegség diagnosztikájában az immunszerológiai vizsgálatok önmagukban nem adnak segítséget. (Ez általánosságban is igaz: ha nem merül fel immunbetegség gyanúja a klinikai kép alapján, a szűrőként végzett immunszerológiai vizsgálatok nem segítenek a diagnózisban.)

Az empirikus indikációból alkalmazott nem sztteroid gyulladásgátló szer, vagy *sztteroidkészítmény* hatása a lázas állapotra komoly információt hordozott. Amennyiben a diagnosztikai munka már előrehaladott állapotban van, és egyéb ellenjavallat nem merül fel, néhány napos kezelés diagnosztikai célból megpróbálható.

A *prokalcitoninmeghatározás* szelektív és hasznos, differenciáldiagnosztikai értékű vizsgálat volt Still-betegségben is. Mint ismeretes, ez az érték – ritka kivételtől eltekintve – kizárólag bakteriális folyamatokat kísérően emelkedik. Eseteink többségében a PCT-szint normális maradt, így azt, hogy a láz oka nem bakteriális fertőzés, már a kivizsgálás elején valószínűsíthető lehetett.

Döntően a nagy ízület(ek) fájdalmát és a gyulladást jellegetességeket tartják típusosnak Still-betegségben. A mi betegeinkben is ez volt a jellemző. Ebben a vonatkozásban a *csontszcintigráfia* nem adott lényeges újabb információt. A status megállapításához a klinikai kép is elegendő (34). A sacroiliacalis régió érintettsége, a sacroileitis a Still-betegségnek nem jellegetessége, sokszor azt inkább szeronegatív spondarthritisben, esetleg szeronegatív rheumatoid arthritisben látják. Ha az izotópvizsgálat a fenti régióban pozitív, a betegek sorsát reumatológussal karöltve fokozottabban figyelni kell, hogy az SPA/

SNSA-t időben észlelhessük, és az eltérő terápiás lépéseket megtegyük.

A *bőrjelenségek* meglehetősen állhatatlanok, gyorsan megjelennek, és gyorsan eltűnnek. A kiütésnek ez a tulajdonsága kisgyermeken jellegetesebb, de a felnőttkori Still-betegségben is gyakori.

Még ha időben sikerül is a bőrelváltozásokból biopsziás anyagot nyerni, ez a kórkép diagnózisát nem lendíti előre, a patológus leginkább specifikus képet, enyhe vasculitises jeleket lát.

A kórképre jellemző gyulladást aktiváló szisztémás kortikoszteroidkezelés mellett minden esetben csökkent, csak a kellő adagban kellett a készítményt alkalmazni. Nem sztteroid gyulladásgátló szer a magas lázzal járó időszakban általában nem volt elegendő. Annak érdekében, hogy a kortikoszteroidkészítmények adagját mérsékelni lehessen, többnyire „bázis”-kezelésre is sor került. Elsősorban methotrexatra (6), illetve sulfasalazinra esett a választás. A kezelés időtartamát főként tapasztalati úton döntöttük el, a kezelést fél évnél hamarabb nem függesztettük fel. (Szerencsés módon a Still-betegség olyan immunpatológiai kórkép, ahol a betegségre jellemző gyulladást folyamat nyilvánvaló klinikai képpel jellegetezik, tehát az aktivizálódást könnyen monitorozni lehet a láz, az ízületi panaszok és a bőrkiütés alapján.) Az ötéves megfigyelési időszakban az egy betegre vetített visszaesések száma az irodalmi adatoknak megfelel (24).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a tartós, nem egykönnyen tisztázható okú lázas, esetleg szepitikus lázmenetű betegeknél gyakrabban kell Still-betegségre gondolni, mint az általában megszokott. A kórkép diagnózisa nem empirikus, ismert diagnosztikai kritériumokon alapul, de ritkasága miatt nem könnyen gondolunk rá, az ismeretlen eredetű lázas betegségek differenciáldiagnózisában a kórkép nagyobb hangsúlyt kell, hogy kapjon.

IRODALOM: 1. Balogh Zs.: Juvenilis krónikus arthritis In Szerk.: Gömör, B., Rheumatológia. Akadémia Kiadó, Budapest, 1989, 198-203. old. – 2. Boki, K. A., Tzirantonaki, M. J., Markakis, K. és mtsai.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in adult Still's disease J Rheumatol 1996, 23, 385-387. – 3. Diamond, J. R.: Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. J. Nephrol., 1997, 10, 253-257. – 4. Dino, O., Provenzano, G., Giannuoli, G.: Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. J. Rheumatol., 1996, 23, 784-785. – 5. Fautrel, B., Borget, C., Rozenberg, S. és mtsai.: Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. J. Rheumatol., 1999, 26, 373-378. – 6. Fautrel, B., Le Moel, G., Saint-Marcoux, B. és mtsai.: Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J. Rheumatol., 200, 128, 322-329. – 7. Fujii, T., Akizuki, M., Kameda, H. és mtsai.: Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease-retrospective study of 13 Japanese cases. Ann. Rheum. Dis., 1997, 56, 144-148. – 8. Higashi, S., Ota, T., Eto, S.: Biochemical analysis of ferritin subunits in sera from adult Still's disease patients Rheumatol Int 1995, 15, 45-50. – 9. Honjoh, H., Kobayashi, S., Okada, H. és mtsai.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a patient with pleurisy related to adult onset Still's disease Clin Nephrol 1995, 44, 400-401. – 10. Hoshino, T., Ohta, A., Nakao, M. és mtsai.: TCR gamma delta + T cells in peripheral blood of patients with adult Still's disease. J. Rheumatol., 1996, 23, 124-129. – 11. Iglesias, J., Sathiraju, S., Marik, P. E.: Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and

ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. *Chest* 1999, 115, 1738-1740. – 12. Janssen, H. L., van Laar, J. M., van Hoek, B. és mtsai: Severe hepatitis and pure red cell aplasia in adult Still's disease: good response to immunosuppressive therapy. *Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44, 1639-1642. – 13. Jung, J. H., Jun, J. B., Yoo, D. H. és mtsai: High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 245-248. – 14. Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S. és mtsai: Textbook of rheumatology 5th ed. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1997. – 15. Koeller, M., Kiener, H., Simonitsch, I. és mtsai: Destructive lymphadenopathy and T-lymphocyte activation in adult-onset Still's disease. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 984-988. – 16. Kumakura, S., Ishikura, H., Munemasa, S.: Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1645-1648. – 17. Kurabayashi, H., Kubota, K., Tamura, K.: Cerebral haemorrhage complicating adult-onset Still's disease: a case report. *J. Intern. Med.* 1996, 24, 492-494. – 18. Lanza, F., Dominici, M., Govoni, M. és mtsai: Prolonged remission state of refractory adult onset Still's disease following CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow. Transplant.*, 2000, 25, 1307-1310. – 19. Lin, E., Chng, H. H.: Adult-onset Still's disease in an oriental population: manifestations, course and outcome in 16 patients. *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 1998, 27, 11-15. – 20. Lin, S. J., Chao, H. C.: Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults. *Clin. Rheumatol.*, 2000, 19, 127-130. – 21. Magadur, Joly, G., Billaud, E., Barrier, J. H. és mtsai: Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 587-590. – 22. Marchesoni, A., Ceravolo, G. P., Battafarano, N. és mtsai: Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1582-1587. – 23. Masson, C., Le Loet, X., Liote, F. és mtsai: Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1995, 62, 748-757. – 24. Masson, C., Le Loet, X., Liote, F. és mtsai: Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1995, 62, 758-765. – 25. Masson, C., Le Loet, X., Liote, F. és mtsai: Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 495-497. – 26. Mattiuzzo, M., Del Forno, M., Branca, B. és mtsai: Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 1999, 5, 305-309. – 27. Mejjad, O., Vittecoq, O., Tamion, F., Girault, C. és mtsai: A shock associated with adult-onset Still's disease. *Joint Bone. Spine.*, 2001, 68, 1-7. – 28. Moder, K. G., Miller, T. D., Allen, G. L. és mtsai: Cardiac tamponade: an unusual feature of adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 180-182. – 29. Oh, Y. B., Bae, S. C.: Secondary renal amyloidosis in adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Korean. J. Intern. Med.*, 2000, 15, 131-134. – 30. Perez, C., Artola, V.: Adult Still's disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 15, 32-36. – 31. Sampalis, J. S., Esdaile, J. M., Medsger, T. A.: A controlled study of the long-term

prognosis of adult Still's disease. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 384-388. – 32. Sampalis, J. S., Medsger, T. A. Jr., Fries, J. F. és mtsai: Risk factors for adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 2049-2054. – 33. Scheinberg, M. A., Chapira, E., Fernandes, M. L. és mtsai: Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, 14, 653-655. – 34. Schmedl, W. J., Lipp, R. W., Trinker, M. és mtsai: Bone scintigraphy and magnetic resonance imaging in adult-onset Still's disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 1999, 28, 257-259. – 35. Shinohara, T., Hidaka, T., Matsuki, Y. és mtsai: Calcinosis cutis and intestinal pseudoobstruction in a patient with adult onset Still's disease associated with recurrent relapses of disordered coagulopathy. *Intern. Med.*, 1999, 38, 516-520. – 36. Shojania, K., Chalmers, A., Rangno, K.: Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1391-1392. – 37. Sisselman, S. G.: Adult onset Still's disease presenting as aseptic meningitis in a young healthy female. *Del. Med. J.* 1999, 71, 181-184. – 38. Sobieska, M., Fassbender, K., Aeschlimann, A. és mtsai: Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins. *Clin. Rheumatol.*, 1998, 17, 258-260. – 39. Takami, A., Nakao, S., Miyamori, H. és mtsai: Adult-onset Still's disease with submassive hepatic necrosis. *Intern. Med.*, 1995, 34, 89-91. – 40. Takeshita, A., Takeuchi, T., Nakagawa, A. és mtsai: Adult onset Still's disease with hemophagocytic syndrome and severe liver dysfunction. *Hepatol. Res.*, 2000, 17, 11-17. – 41. Ueda, T., Mizushige, K., Sakamoto, S. és mtsai: Adult Still's disease with myocardial dysfunction induced by microangiopathy. *Jpn. Circ. J.*, 1997, 61, 74-77. – 42. Valtonen, J. M., Kosunen, T. U., Karjalainen, J. és mtsai: Serological findings in patients with acute syndromes fulfilling the proposed criteria of adult onset Still's disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997, 26, 342-345. – 43. Van Reeth, C., Le Moel, G., Lasne, Y. és mtsai: Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 890-895. – 44. Vignes, S., Le Moël, G., Fautrel, B. és mtsai: Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 347-350. – 45. Vignes, S., Wechsler, B., Amoura, Z. és mtsai: Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 295-298. – 46. Wakai, K., Ohta, A., Tamakoshi, A. és mtsai: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J. Epidemiol.*, 1997, 7, 221-225. – 47. Yamaguchi, M., Matsukawa, Y., Takahashi, N.: Successful methotrexate therapy for adult Still's disease with marked thrombocytopenia. *Clin. Rheumatol.*, 1998, 17, 256-257. – 48. Yamaguchi, M., Ohta, A., Tsunematsu, T. és mtsai: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 424-430. – 49. Zenagui, D., De Coninck, J. P.: Atypical presentation of adult Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. *Eur. Heart. J.*, 1995, 16, 1448-1450.

(Kádár János dr., Budapest, Gyáli út 5-7. 1097)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatokat,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
tértítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

A pásztázó- és repülőpont-technikával végzett fotorefraktív keratektómia eredményei hypermetropiában

Resch Miklós dr. és Popper Mónika dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar. I. Sz. Szemészeti Klinika, Budapest
(igazgató: Süveges Ildikó dr.)

Cél: A pásztázó- és a repülőpont-technikával elérhető fotorefraktív keratektómiák (PRK) eredményének összehasonlítása hypermetropiás fénytörésű szemekben. **Beteganyag és módszer:** Az I. csoportban (n = 800) a pásztázó- (scanning) technikával (Aesculap-Meditec MEL 60) kezelt szemek szerepelnek; az I/1. alcsoportot (n = 482) a +1,0 D és +3,5 D között, az I/2. alcsoportot (n = 318) a +3,75 D és +6,5 D között kezelt szemek alkotják. A II. csoportban (n = 200) a repülőpont- („flying spot“-) technikával (Aesculap-Meditec MEL 70 G-Scan) kezelt szemek szerepelnek, a II/1. alcsoportot (n=106) a +1,0 D és +3,5 D közötti, az II/2. alcsoportot (n=94) a +3,75 D és +7,5 D közötti kezelt szemek alkotják. Követési idő: 12 hónap. **Eredmények:** Az átlagos preoperatív korrekció az I/1. csoportban $+2,88 \pm 1,34$ D-ről $+1,26 \pm 1,24$ D-ra, a I/2. csoportban $+5,64 \pm 2,96$ D-ről $+2,46 \pm 1,84$ D-ra, a II/1. csoportban $+2,94 \pm 1,42$ D-ről $+0,42 \pm 0,14$ D-ra és a II/2. csoportban $+5,48 \pm 2,62$ D-ről $+0,86 \pm 0,6$ D-ra csökkent a PRK-t követő 12 hónap alatt. A posztoperatív látóélesség elérte, vagy meghaladta az 1,0-t az egyes csoportokban: I/1. 75,7%-ban, I/2. 22,3%-ban, II/1. 80%-ban, a II/2. 64,8%-ban. A $\pm 1,0$ D-án belüli refrakciós tartományba a következő arányban kerültek a kezelt esetek: I/1.: 86,1%, I/2.: 45,3%, II/1.: 92,4%, II/2.: 78,7%. A legjobb korrigált látóélesség 2, vagy több számmal történő csökkenése az I/1. csoportban 12%-ban, az I/2. csoportban 21%-ban, a II/1. csoportban 2,8%-ban, a II/2. csoportban 9,6%-ban fordult elő. A legjobb korrigált látóélesség 2, vagy több számmal történő javulása: I/1.: 2%, II/1.: 3,8%. Az I. csoportban 4 szem (1,2%) vonatkozásában tapasztaltuk a centrális kiemelkedő szaruhártya homály (central bump-like opacity) kialakulását, a II. csoportban ilyen szövödmény nem fordult elő. A beavatkozás után a szemnyomás emelkedését az I/1. csoportban 7,2%-ban az I/2. csoportban 6,8%-ban, a II/1. csoportban 7,5%-ban, a II/2. csoportban 6,4%-ban tapasztaltuk. **Következtetés:** A repülőpont-technika minden kezelési csoportban eredményesebb volt, mint a pásztázó-technika, a különbség a +3,75 D feletti csoportok között volt a legnagyobb. A hypermetropiás kezelések felső határa a pásztázó-technikával elérhető +3,5 D-ről +6,0 D-ra emelkedett a repülőpont-technika alkalmazása esetén.

Kulcsszavak: hypermetropia, fotorefraktív keratektómia, pásztázó-technika, repülőpont-technika

Comparing the results of scanning and flying spot technologies in photorefractive keratectomy (PRK) of hypermetropia. *Aim of the study:* To compare the results of scanning and flying spot laser beam technologies of photorefractive keratectomy (PRK) in eyes with hypermetropic refractive error. *Patients and methods:* In Group I (n = 800) eyes were treated with scanning technology (Aesculap-Meditec MEL 60), in Subgroup I/1 (n = 482) those eyes, which had a preoperative refractive error between +1.0 and +3.5 D; in Subgroup I/2 (n = 318) the eyes between +3.75 and +6.5 D. In Group II (n = 200) eyes treated with flying spot technology (Aesculap-Meditec MEL 70 G-Scan) were evaluated; in Subgroup II/1 (n = 106) eyes between +1.0 and +3.5 D; in subgroup II/2 (n = 94) eyes between +3.75 and +7.5 D. Follow-up time was 12 months. *Results:* The preoperative correction need decreased in Group I/1 from $+2.88 \pm 1.34$ D to $+1.26 \pm 1.24$ D; in Group I/2 from $+5.64 \pm 2.96$ D to $+2.46 \pm 1.84$ D; in Group II/1 from $+2.94 \pm 1.42$ D to $+0.42 \pm 0.14$ D and in Group II/2 from $+5.48 \pm 2.62$ D to $+0.86 \pm 0.6$ D 12 months after PRK. Postoperative uncorrected visual acuity (UCVA) was 1,0 or better in 75.7% within the eyes of Group I/1; it was 22,3% in Group I/2; 80% in Group II/1 and 64.8% in Group II/2. The percentage of the eyes within ± 1.0 D of targeted refraction was: In Group I/1 86.1%, in Group I/2 45.3%, in Group II/1 92.4% and in Group II/2 78,7%. The best spectacle-corrected visual acuity (BSCVA) decreased by 2 or more Snellen lines among the eyes of Group I/1 in 12%; in Group I/2 in 21%; in Group II/1 in 2.8% and in Group II/2 in 9,6%. In Group I/1 2%, in Group II/1 3.8% of the treated eyes gained 2 or more lines of BSCVA. Among the eyes treated with the scanning model (Group I/2) a central bump-like opacity was observed in 4 eyes (1.2%); among the eyes treated with the flying spot model no similar complication occurred. The postoperative increase of intraocular pressure was observed in 7.5% in Group I/1; in 6.8% in Group I/2; in 7.0% in Group II/1; and in 6.4% in Group II/2. *Conclusions:* Flying spot technology was superior to scanning method in each treatment group, difference was greatest in eyes treated with a preoperative refractive error higher than +3.75 D. The upper limit of hypermetropic treatments has increased to +6.0 D in case of flying spot treatments from the previous +3.5 D upper limit of scanning technology.

Key words: hypermetropia, photorefractive keratectomy, scanning technology, flying spot technology

A fotorefraktív keratektómiás (PRK) kezelések során a szaruhártya görbületi sugarának változtatásával

Rövidítések: PRK = fotorefraktív keratektómia

érhető el a szem fénytörésének megváltoztatása. Myopiás kezelésekkor a cornea centrumában létrehozott szövethiány a szaruhártyát laposabbá teszi, így csökkenti a törőerőt. Hypermetropiában elvileg

szövet hozzáadásával lehetne növelni a centrális törőerőt. Mivel ez a gyakorlatban nem lehetséges, paracentrális, gyűrű alakú szövethiány létrehozásával érjük el a centrális rész relatív kiemelkedését. A hypermetropiás PRK kezelés geometriája miatt érthető, hogy a dioptriaváltozás csak alacsonyabb lehet, mint a myopiás kezelésekkal elérhető centrális törőerőváltozás. Korábban több vizsgálat során klinikánkon már összehasonlítottuk az alacsony dioptriaértékű myopiás és a hypermetropiás kezeléseket, illetve a pásztázó módú (scanning technology) hypermetropiás kezeléseket eredményét (9, 18, 20, 22). Néhány éve a repülőpont-technikás (flying spot technology) PRK-módszer is elérhető világszerte (21).

Jelen közleményben a pásztázó- és a repülőpont-technikával elérhető hypermetropiás kezeléseket eredményét hasonlítottuk össze arra keresvén a választ, hogy az új lézersugár-adagolási mód révén növelhető-e a hypermetropia kezelhetőségének felső határa a hatásosság, az eredményesség és a biztonságosság tekintetében. A refraktív sebészetben a hatásosság (efficacy) kifejezi, hogy a korrigálatlan látóélesség mennyit javult a kezelés hatására (11). Az eredményesség (predictability) azt jelenti, hogy a kezelés a szemek hány százalékában érte el a tervezetthez viszonyított $\pm 1,0$ dioptriás értéket (21). A biztonságosság (safety) alatt a visustáblán a legjobb korrigált látásélesség 2 vagy több számsorral történő csökkenésének gyakorisága értendő.

Betegek és módszer

Betegek. Az összesen 1000 szemre kiterjesztett vizsgálat során két fő betegcsoportot hasonlítottunk össze: az I. csoportban a scanning módú hypermetropiás PRK-kezeléseket, a II. csoportban a repülőpont-technikás kezeléseket eredményeit hasonlítottuk össze. Pásztázó- (scanning) technikával 800 szemet (I. csoport), repülőpont (flying spot) technikával 200 szemet (II. csoport) kezeltünk. Mindkét fő csoportban két-két alcsoportot képeztünk a preoperatív dioptriaérték alapján: az I/1. csoportba ($n = 482$) tartoztak a $+1,0$ D és $+3,5$ D közötti hypermetropiás szemek; az I/2. csoportba ($n = 318$) a $+3,75$ D-től $+6,5$ D-ig terjedő hypermetrop esetek; a II/1. csoportot ($n = 106$) azon hypermetropiás szemek képezték, melyek refrakciós hibája $+1,0$ D-től $+3,5$ D-ig terjedt; és a II/2. csoportban ($n = 94$) a $+3,75$ D és $+7,5$ D közötti korrekciót igénylők szerepeltek (1. táblázat).

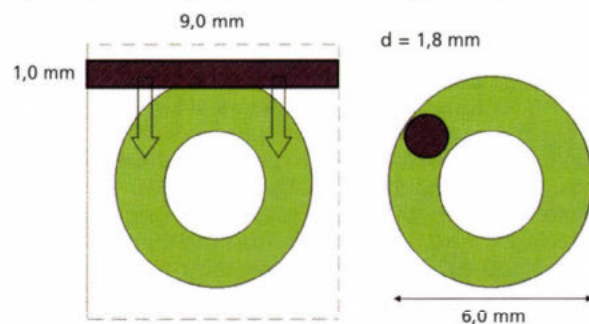
Kezelés. Az I. és II. csoportokban végzett kezeléseket kisebb műtéttechnikai különbségektől (pl. a centrálás) eltekintve azonos módon zajlottak. A kezeléseket helyi érzéstelenítésben végeztük (oxybutacain-HCl 0,4 %, majd 1 csepp

tetracain). Először a hámréteget mechanikusan eltávolítottuk, majd az optikai centrumot az operációs mikroszkóp koaxiális fényének segítségével bejelöltük (centrálás) (9, 18, 20). A pásztázó módú kezeléseknél a centrálás-hoz fémmaszk szükséges, míg a repülőpont-technikás kezeléseknél a szemgolyóra egy 13,0 mm átmérőjű fémgyűrűt helyeztünk, amelynek kontrasztját érzékelt a készülék szemkövető rendszere (eye tracker), és a gyűrű geometriai középpontja biztosította ez után a centrálást (21).

A hámfosztott szaruhártya felszíni rétegének lézerrel történő eltávolítása, azaz a fotoabláció argon-fluorid excimer lézerrel történt. A kezeléseket elvégzése után közvetlenül a páciensek szemébe tobramycin cseppet cseppentettünk, majd 5 napon át ezt rendeltük (naponta 5-ször cseppentve), ezután fokozatosan (havonta) csökkenő adagban 4 hónapon keresztül (5-ször, 4-szer, 3-szor, 2-szer naponta) fluorometholont cseppentettek a páciensek.

Készülékek. A különbség a készülékek típusában, a sugár-adagolás módjában volt. A pásztázó- technikájú kezeléseket az Aesculap-Meditec MEL 60 (Aesculap-Meditec AG, Jena, Németország) típusú excimer lézerkészülékkel végeztük, a repülőpont-technikás műtéteket az Aesculap-Meditec MEL 70G-Scan (Aesculap-Meditec AG, Jena, Németország) készülékkel végeztük. Mindkét készülék 193 nm-es argon-fluorid (ArF) ultraibolya C-tartományú lézersugarat alkalmaz. A készülékek közötti különbség a lézersugár adagolásának módjában van. A pásztázó-lézerkészülék 9×1 mm átmérőjű 250 mJ/cm² energiájú, téglalap alakú lézersugarat bocsát ki 20 Hz frekvenciával, amely végigpásztázza a szaruhártyát. A repülőpont-technika esetében az 1,8 mm átmérőjű, kör keresztmetszetű, a pásztázóval azonos energiadenzitású lézersugár 38 Hz-es frekvenciával random mozgást végez, melyet a készülékbe épített számítógép vezérel (1. ábra). A scanning technika kapcsán a refraktív kezeléshez fémmaszkot alkalmazunk, ennek típusa szabja meg, hogy myopiás, vagy hypermetropiás kezelés történik. A kezelés átmérőjét a maszk átmérője szabja meg, mely nem változtatható, továbbá a cornea felszínén a maszk mozgása miatt a fémszéléknek megfelelően finom lépcsőképződés figyelhető meg. A repülőpont-technika esetén a számítógép vezérli a kis átmérőjű kerek lézersugarat, maszkot nem használunk, így a kezelt felszín egyenletes, a kezelés átmérője változtatható, továbbá aszimmetrikus corneaterületek is kezelhetők.

Vizsgálómódszerek. A preoperatív vizsgálatok során ellenőriztük a közeli és távoli korrigálatlan és a legjobb korrigált



1. ábra: A pásztázó- (jobb oldali kép) és repülőpont- (bal oldali kép) technikák közötti különbség. A szürkére színezett terület jelzi az eltávolítandó szaruhártyaszövetet. Vastag keretben a lézersugár keresztmetszetét ábrázoltuk. Pásztázó-technikával a 9×1 mm-s téglalap alakú sugárnyaláb végigpásztázza a kezelendő felszínt, a repülőpont-technika esetén 1,8 mm átmérőjű kerek keresztmetszetű sugárnyaláb random mozgást végez

1. táblázat: A kezelési csoportok megoszlása

I. csoport ($n = 800$)

I/1. csoport: $+1,0$ D és $+3,5$ D közötti szemek ($n = 482$)

I/2. csoport: $+3,75$ D és $+6,5$ D közötti szemek ($n = 482$)

II. csoport ($n = 200$)

II/1. csoport: $+1,0$ D és $+3,5$ D közötti szemek ($n = 106$)

II/2. csoport: $+3,75$ D és $+7,5$ D közötti szemek ($n = 94$)

látóélesség értékét pupillatágítás nélkül, majd cycloplegiában is. A fénytörési hibát automata refraktométerrel is mértük. Goldmann-féle applanációs tonometriával megmértük az intraocularis szemnyomást, ultrahangos pachymetriával (Humphrey Model 850, San Leandro, CA) meghatároztuk a centrális szaruhártya-vastagságot, topográfiás vizsgálattal (Tomey-I, New York, NJ) meghatároztuk a szaruhártya törőerőtérképet. Réslámpás vizsgálatot, szemfenéki vizsgálatot és skiaszkópiát végeztünk a látens hypermetropia kimutatására. A +5,5 D feletti szemeknél ultrahanggal végzett biometriás vizsgálattal megmértük a bulbus hosszát.

Kontraindikációk. A PRK-kezelés elvégzésének kontraindikációját az alábbiak képezték: blepharitis, blepharospasmus, 0,4 alatti legjobb korrigált visus (amblyopia), a centrális corneát érintő betegségek (hegek, sérülések), dystrophiák, keratoglobus, keratoconus, 18 év alatti életkor, látens hypermetropia kezdődő manifesztációja (40–45 éves életkor között, amennyiben fiatalabb életkorban a páciens nem hordott szemüveget, és refrakciója még változást mutatott, a kezelés elvégzését nem javasoltuk).

A követési idő egy év volt, a posztoperatív visust és korrekciót a műtét utáni 1. és 5. napon, 1, 3, 6 és 12 hónap múlva ellenőriztük. A fő és az alsó csoportok közötti eredményeket SPSS 10.0 statisztikai program segítségével varianciaanalízissel és egymintás t-próbával hasonlítottuk össze. A posztoperatív corneahomályokat a Hanna-szerinti skála alapján értékeltük (10).

Eredmények

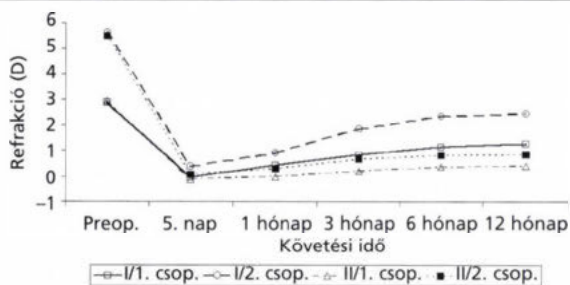
Refrakció. A PRK-kezelések eredményeként az I/1. csoportban a preoperatív $+2,88 \pm 1,34$ D korrekció $+1,26 \pm 1,24$ D-ra csökkent; az I/2. csoportban a $+5,64 \pm 2,96$ D preoperatív korrekció $+2,46 \pm 1,84$ D-ra csökkent. A II/1. csoportban a kiindulási $+2,94 \pm 1,42$ D-ás korrekciós igény $+0,42 \pm 0,14$ D-ra; a II/2. csoportban a kiindulási $+5,48 \pm 2,62$ D-ás korrekciós igény $+0,86 \pm 0,6$ D-ra csökkent a kezelést követő 12. hónapra (2. táblázat, 2. ábra).

2. táblázat: A preoperatív és a posztoperatív korrekció az egyes kezelési csoportokban (átlag \pm SD)

Csoportok	Preoperatív	Posztoperatív
I/1.	$+2,88 \pm 1,34$ D	$+1,26 \pm 1,24$ D
I/2.	$+5,64 \pm 2,96$ D	$+2,46 \pm 1,84$ D
II/1.	$+2,94 \pm 1,42$ D	$+0,42 \pm 0,14$ D
II/2.	$+5,48 \pm 2,62$ D	$+0,86 \pm 0,6$ D

A varianciaanalízis eredménye a műtét előtt: I/1.-II/1.: $p = 0,22$; I/2.-II/2.: $p = 0,24$. Műtét után: I/1.-II/1.: $p = 0,02$; I/2.-II/2.: $p = 0,03$. A preoperatív és posztoperatív értékek között az egymintás t-próba szerint csoportonként szignifikáns a különbség $p < 0,01$

Az azonos dioptriartartományba eső csoportok preoperatív korrekciós igényei között a varianciaanalízis szerint nem volt szignifikáns különbség (az I/1. és a II/1. csoportok között $p = 0,22$; az I/2. és a II/2. csoportok között $p = 0,24$). Ugyanezen csoportok között a posztoperatív korrekciós igény területén a varianciaanalízis minden összehasonlított kezelési csoportban szignifikáns különbséget mutatott (az I/1. és II/1. csoportok között $p = 0,002$; az I/2. és a II/2. csoportok



2. ábra: A refrakció változása hypermetropiás PRK-kezeléseket követően

3. táblázat: A refrakció változása hypermetropiás PRK-kezelések után %-ban kifejezve

Korrigálatlan visus	I/1. csoport	I/2. csoport	II/1. csoport	II/2. csoport
0,3 vagy jobb	100	90,4	100	100
0,5 vagy jobb	88,4	47,5	92,4	79,7
1,0 vagy jobb	75,7	22,3	80	64,8
Regresszió	39,4	84	17,9	34,6
Legjobb korrigált visus				
változatlan	68,8	58,3	75,5	78,7
1 számmal csökkent	11,2	18,8	7,5	9,6
2 v. több számmal csökkent	12	21	2,8	9,6
1 számmal növekedett	6	1,9	10,4	2,1
2 v. több számmal növekedett	2	-	3,8	-

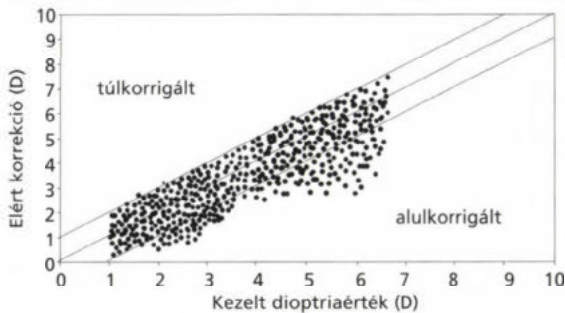
között $p = 0,003$). A refrakciós hibára vonatkozóan a PRK előtti és utáni értékek között minden csoportban szignifikáns különbség volt kimutatható az egymintás t-próba elvégzésével ($p = 0,000$).

Az I/1. csoportban a kezelt szemek 67,8%-a került a $\pm 0,5$ D-ás refrakciós tartományba; az I/2. csoportban ez az arány 27,9%-os; a II/1. csoport szemek között 83,9%-os; a II/2. csoportban 65,9%-os volt (3. táblázat). Az eredményesség (prediktabilitás), azaz a $\pm 1,0$ D-ás tartományba való kerülés aránya az I/1. csoportban 86,1%-os; az I/2. csoportban 45,3%-os; a II/1. csoportban 92,4%-os; a II/2. csoportban 78,7%-os. A II. csoport eredményei mind az alacsony, mind a magas dioptriaértékek esetén fölülmúlták a pártázó csoport eredményeit. A különbség a $+3,75$ D feletti szemek között közel kétszeres a repülőpont-technika javára (4. táblázat, 3. és 4. ábrák).

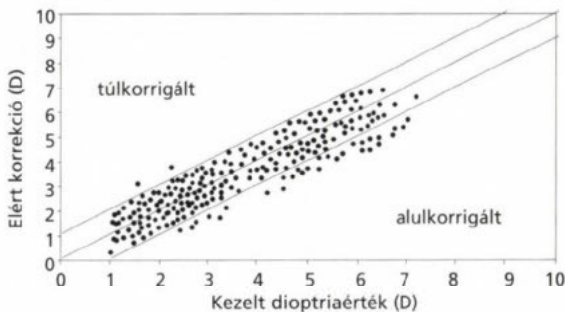
Korrigálatlan látóélesség változása (hatásosság). A korrigálatlan látóélesség alakulásában a 12. hónapra azt tapasztaltuk, hogy az I/1. csoportban a kezelt szemek 88,4%-ában sikerült elérni a 0,5-es vagy ennél jobb korrigálatlan látóélesség értéket; az I/2. csoportban ez az érték 47,5% volt; a II/1. csoportban 92,4%-os és a II/2. csoportban 79,7%-os (4. ábra). Az adatokból látható, hogy kis dioptriaérték esetén a két alsó csoport (I/1. és II/1.) eredményei hasonlóak (88,4% és 92,4%), azonban a $+3,75$ D felett kezelt alsó csoportokban a repülőpont-technikás csoport (II/2. csoport) eredményei közel kétszer jobb

4. táblázat: A korrígalatlan és a legjobb korrígalt látóéleség változása hypermetropiás PRK-kezeléseket követően. A regresszió és a biztonságosság %-ban kifejezve

Refrakció	I/1. csoport	I/2. csoport	II/1. csoport	II/2. csoport
±0,5 D	67,8	27,9	83,9	65,9
±1,0 D	86,1	45,3	92,4	78,7
±2,0 D	91,9	76,1	100	88,2
±3,0 D	100	94,3	100	97,8
Túlkorrígalt	-	-	1,8	-

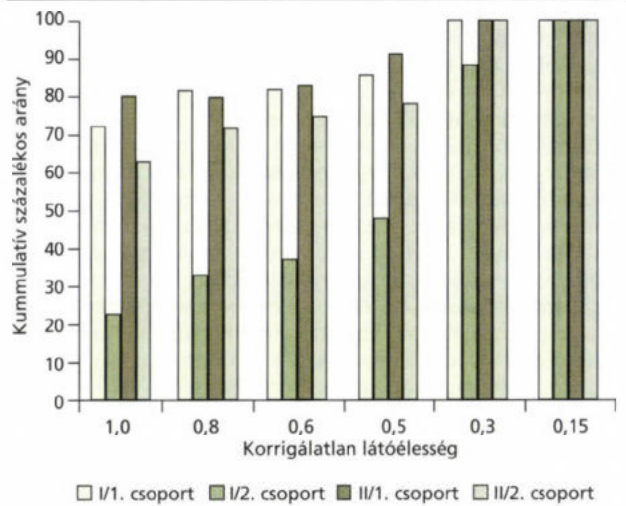


3. ábra: Prediktabilitás (eredményesség) az I. csoport szemei között. A két szélső párhuzamos egyenes közé esők aránya az összeshez (százalékban) adja a prediktabilitást



4. ábra: Prediktabilitás (eredményesség) a II. csoport szemei között

(79,7%) a pásztázó-csoport (II/1. csoport) eredményeinél (47,5%). Egyik csoportban sem csökkent a nyers visus 0,15 alá, 0,3 alá csak az I/2. csoport 9,6%-ban. Az 1,0 vagy ennél jobb posztoperatív nyers visusú szemek aránya hasonló tendenciát igazol, mint a 0,5 vagy e feletti posztoperatív visusértékek vizsgálata. Az I/1. csoportban a szemek 75,7%-a ért el 1,0-es korrígalatlan látóélességet, míg az I/2. csoport szemei között ez az arány 22,3%-os; a II/1. csoportban 80%-os és a II/2. csoportban 64,8%-os volt. Szignifikáns különbség az I/1. és II/1. csoportok között a varianciaanalízis szerint nincsen ($p = 0,23$), míg az I/2. és a II/2. csoportok között van ($p = 0,004$). Az adatok alapján a +3,75 D feletti szemek között a II/2-es csoport eredményei közel háromszorosán múlják fölül a II/1-es csoport eredményeit (3. táblázat, 5. ábra). A preoperatív és a posztoperatív korrígalatlan látóélesség-értékek között bármely kontroll időpontot tekintve az egymintás t-próba



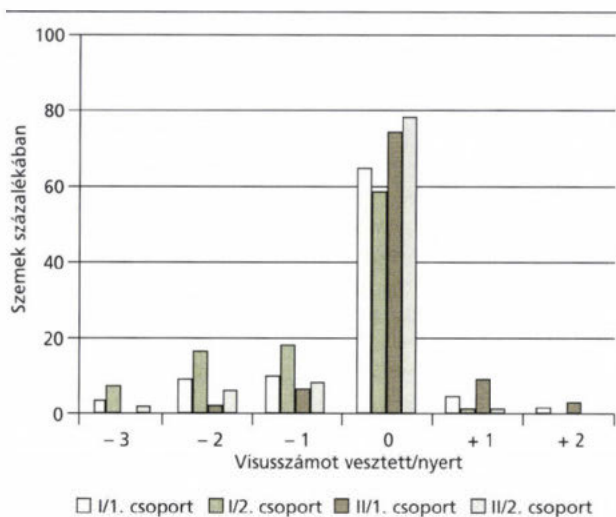
5. ábra: A korrígalatlan látóélesség kumulatív változása a hypermetropiás kezelési csoportokban

szerint minden kezelési csoportban szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 0,05$).

A posztoperatív korrígalatlan látóélesség dinamikáját vizsgálva a látásjavulás általában 3–4 hetet vet igénybe mind a pásztázó-, mind a repülőpont-technika esetén, és a posztoperatív 1. hónapban érte el maximális értékét, ez után minden kezelési csoportban bizonyos mértékű regresszió lépett fel: az I/1-es csoportban a regresszió 39,4%-os; a II/1-es csoportban 17,9%-os volt. Nagyobb fokú hypermetropia esetén a különbség kifejezettebb, az I/2-es csoportban 84%-os, míg a II/2-es csoportban 34%-os volt a regresszió előfordulási gyakorisága (3. táblázat). A visszamaradás az I/2. csoport és az I/1. csoport szemei között volt a legjelentősebb, amely a korrekciós igény növekedéséből is jól látható (2. ábra).

Legjobb korrígalt látóélesség. A PRK előtt és után meghatározott legjobb korrígalt látóélesség statisztikai elemzésére az egymintás t-próbát alkalmaztuk, amely kismértékű, de nem szignifikáns csökkenést mutatott ki minden kezelési csoportban ($p < 0,05$). A kezelés biztonságosságának (safety) értékelése a legjobb korrígalt látóélesség értékének változása alapján történt: a 2 vagy több számmal történő csökkenés arányából látható, hogy a pásztázó-technika esetén viszonylag magas, az I/1-es csoportban 12%-os, az I/2-es csoportban 21% a legjobb korrígalt látóélesség csökkenésének valószínűsége. Ezzel szemben a repülőpont-technikával operált csoportokban a legjobb korrígalt látóélesség csökkenésének előfordulási gyakorisága a II/1-es csoportban 2,8%-os, a II/2-es csoportban 9,6%-os volt. A legjobb korrígalt látóélesség 2, vagy több számmal történő javulása csak a +3,5 D alatti alcsoportok között fordult elő, ebben a tekintetben a két műtéti technika között nem volt lényeges különbség (3. táblázat és 6. ábra).

Szubjektív panaszok. A fotorefraktív keratotomiát követő szubjektív panaszokat elemezve az látható, hogy az I/1. csoportban 26%-ban, az I/2. csoportban 44%-ban, a II/1. csoportban 17,9%-ban, a II/2. csoportban 28,7%-ban panaszkodtak a páciensek káp-



6. ábra: A legjobb korrigált látóélesség változása a hypermetropiás PRK-csoportokban

rázási gondokra. Az éjszakai vezetés az I/1. csoportban a kezelt szemek 34%-ában; az I/2. csoportban 51%-ban, a II/1. csoport 22,6%-ban, míg a II/2. csoport 29,1%-ban okozott gondot (5. táblázat).

5. táblázat: Káprázási panaszok és éjszakai vezetési probléma előfordulási gyakorisága a hypermetropiás kezelési csoportokban %-ban kifejezve

	I/1. csoport	I/2. csoport	II/1. csoport	II/2. csoport
Káprázási panasz	26	44	17,9	28,7
Éjszakai vezetési probléma	34	51	22,6	29,1

Szövődmény. A legsúlyosabb szövődményként az I. csoportban 4 esetben tapasztaltuk a centrális szaruhártyahomály (central bump-like opacity) kialakulását, a II. csoportban ilyen szövődmény nem fordult elő. A kialakult centrális szaruhártyahomály a legjobb korrigált látóélességet 2, vagy több számmal csökkentette minden páciens esetében.

Szemnyomás. A posztoperatív időszakban a szemnyomás értékének emelkedését az I/1. csoportban 7,2%-ban; az I/2. csoportban 6,8%-ban, a II/1. csoportban 7,5%-ban, a II/2. csoportban 6,4%-ban tapasztaltuk, amely a lokális szteroid elhagyása után rendeződött.

Megbeszélés

A myopiás fénytörési hibák sebészi korrekciója több mint százéves múltra tekint vissza (3,15). A hypermetropia sebészi korrekciója ezzel szemben csak egyévtizedes múlttal rendelkezik (4, 5, 8, 13, 14, 16, 22, 23, 24, 25, 27), a módszerek egy része csak kísérleti stádiumban maradhatott a gyenge tervezhe-

tőség és a nagymértékű regresszió miatt (16, 24, 27). A hexagonális keratotómiát, a túvel végzett termális keratoplasticát és a Holmium-YAG lézeres keratoplasticát humán kezelésekre is alkalmazták (5, 8, 13, 14, 23, 25, 26).

A fotorefraktív keratectómiát a kilencvenes évek elején először myopiás, illetve myopiás astigmias fénytörési hibák kezelésére alkalmazták. Dausch számolt be először 1993-ban hypermetropiás szemek PRK-kezelésének kedvező tapasztalatairól (6). Későbbiekben azonban kiderült, hogy a kezdeti optimizmust nem igazolták a hosszú távú eredmények, a pásztázó-módszer esetén +3,5 D képezte a kezelés felső határát, e felett regresszióval a legjobb korrigált látóélesség csökkenésével kellett számolni (20).

1998 óta egy merőben új lézersugár-adagolási technika jelent meg a refraktív sebészetben, az ún. repülőpont- („flying spot”) technika (21), amellyel a kezdetek óta úgy tapasztaltuk, hogy a hypermetropiás kezeléseket pontosabbá és tartósabbá váltak, a kezelhetőség határa megnövekedett.

Az ismertetett eredményekből látható, hogy a flying spot technikával operált csoport eredményei minden összehasonlítás vonatkozásában jobbak, mint a scanning csoport eredményei. A különbség elsősorban a +3,75 D feletti refrakciós hibája miatt kezelt csoportok között szembetűnő. +3,5 D-ig a scanning-technika eredményei elfogadhatóak, e felett a dioptriaérték felett azonban, mint ahogyan az már az előző vizsgálatok során alkalmával tisztázódott, magas arányú regresszióval, a legjobb korrigált látóélesség csökkenésével, a páciensek jelentős részét érintő káprázási panaszokkal kell számolni (9, 18, 20). Ezek a panaszok jóval alacsonyabbak és a refrakciós eredmények jóval tartósabbak a flying spot (II. csoport) kezelési csoportban (6, 21). Ennek oka a lézersugár-adagolási technológia különbözőségében keresendő. Mivel a scanning módtól eltérően a flying spot technológia során nincs kezelési maszk, ezért az nem képez mikrométeres nagyszágrendű lépcsőket a szaruhártya felszínén, vagyis egyenletes szaruhártyafelszín kialakítását teszi lehetővé. A kezelési átmérő 6,0 mm, amelyet 1,5 mm széles tranzíciós zóna vesz körül. A kezelési felület átmérője nem lehet 6,0 mm-nél nagyobb a szaruhártya adott mérete miatt. Megfigyeléseink szerint a korrigálatlan látóélesség javulása myopiában rövidebb időt vesz igénybe, mint hypermetropiában. Myopiában PRK a korrigálatlan látóélesség már 1 hónappal a PRK-kezelés után eléri maximális értékét, ezzel szemben hypermetropiában ez a folyamat közel 3 hónapot vesz igénybe (18, 20). Ez a tény a repülőpont-technika esetében sem különbözik a megfigyeltektől, tehát valószínűleg nem a sugáradagolás módja, hanem a PRK-kezelés cornealis geometriája szabja meg a távoli látóélesség javulásának ütemét (paracentrális fotoabláció szemben a myopiában alkalmazott centrális, harmonikus fotoablációval). A repülőpont-technika előnyei elsősorban a magasabb dioptriaértékű hypermetropiás PRK-kezelések során kamatoztathatóak.

Egy korábbi vizsgálatunk során kiderült, hogy a pásztázó-technikával végzett alacsony dioptriaérté-

kü myopiás és hypermetropiás kezeléseket összehasonlítva az eredményesség (prediktabilitás) myopia kapcsán 98%-os, hypermetropia esetében 86%-os volt (18). A repülőpont-technika kapcsán ugyanezt alacsony fokú hypermetropia esetén (II/1. csoport) 92,4%-nak, magas fokú hypermetropia esetén 78,7%-nak találtuk. A pásztázó technika eredményessége mindkét kezelési alcsoportban gyengébb volt a repülőpont-technika értékeinél.

A pásztázó-móddal kezelt csoportban az említeteken kívül a legfontosabb szövődmény a centrális, kör alakú, kiemelkedő szaruhártyahomály (central bump-like opacity) kialakulása, amelyről Nagy egy korábbi közleményben már beszámolt (19), sajnos az elváltozás jelenleg terápiarezisztens és rontja a legjobb korrigált visus értékét, illetve a látás minőségét. Valószínű oka az optikai centrum túl erős történő bejelölése. Ezt a körülbelül 1,5 mm átmérőjű területet a fémmaszk miatt a PRK-kezelés érintetlenül hagyja. A cornea kiszáradása és az optikai tengely mechanikus bejelölése következtében a cornea centrumában a Bowman-réteg necrosis, későbbiekben hegesedése alakulhat ki, amely a látás minőségét és a legjobb korrigált visus értékét is rontja. Mivel a repülőpont-technika kezelési maszkot nem alkalmaz, és a cornea centrumát is kezeli néhány mikrométer erejéig, ezért ez a centrális helyzetű cornealis szövődmény nem fordult elő beteganyagunkban.

Az intraocularis nyomás emelkedésének előfordulási gyakorisága közel azonos volt a kezelési alcsoportok között, annak értéke nem függött a sugáradozás módjától.

Adatainkat nehéz összehasonlítani az irodalomban közölt eredményekkel, hiszen a flying spot technika megjelenése újnak számít, az értékelések nagy része alacsony dioptriaértékű hypermetropiás kezelésekre vonatkozik. A korábban tapasztalt magas fokú regresszió és a myopiás eredményeknél alacsonyabb prediktabilitás miatt a refraktív sebészek többsége magas hypermetropiás dioptriaérték esetén korábban egyáltalán nem, az utóbbi időben a PRK helyett inkább LASIK-ot (Laser in situ Keratomileusis) javasolt és végzett. Vagyis a magas dioptriaértékű hypermetropia PRK-kezelésének eredményéről alig rendelkezünk irodalmi adatokkal.

Jackson 88%-os prediktabilitásról számolt be ($\pm 1,0$ D-án belüli posztoperatív fénytörési tartomány), azonban a preoperatív refrakció $+1,0$ D sph és $+4,0$ D sph tartomány között változott, a követési idő 6 hónap volt (11). Saját beteganyagunkban a hasonló dioptriaértékű alcsoportokban a prediktabilitás 86,1% (I/1. csoport), illetve 92,6% (II/1. csoport) volt, vagyis a pásztázó-technika valamivel alulmaradt, a flying spot technika felülmúlta Jackson eredményeit. Dausch a magasabb dioptriartományokban magasabb prediktabilitásról és jobb stabilitásról számolt be 1993-ban, mint azt mi tapasztaltuk a pásztázó-sugarétechnika végzett kezeléseknél (6). Akkori PRK-eredményei szerint akár $+9,0$ D kezelését is elvégezhetőnek tartotta Dausch (aphakiás szemek PRK-kezelési lehetősége), azonban a később észlelt magas fokú regresszió és egyéb szö-

vődmények miatt az ilyen nagy dioptriaértékek PRK-kezelését elvetették. Ditzén a LASIK-kezelések magas fokú biztonságáról, eredményességéről és stabilitásáról számolt be, különösen a $+3,0$ D feletti preoperatív fénytörési hibák kezelése esetén (7).

Alessio kiemelkedő eredményekről számolt be topográfiával összekötött alacsony dioptriaértékű hypermetropiás astigmia PRK-kezelése kapcsán (1). Arbalaez szintén kedvező eredményekről számolt be alacsony dioptriaértékű spherikus hypermetropia ($+3,0$ D-ig) és torikus hypermetropia ($+1,0$ D cyl-től $+3,0$ D cyl-ig) LASIK-technikával történő kezelését követően (2). Knorz egy korábbi vizsgálat során a hypermetropiás LASIK-módszert biztonságosnak és hatásosnak találta $+5,0$ D sphericus és $+5,0$ D hypermetropiás astigmatismus kezelésében (12). Az utóbbi közlemény az egyetlen, amely magasabb dioptriaértékű hypermetropiás szemek flying spot technikával elért LASIK-eredményekkel foglalkozik. A PRK vonatkozásában nem találtunk nagy esetszámmal rendelkező hosszú távú követést $+3,75$ D feletti preoperatív fénytörési hiba kapcsán. Külön megjegyezzük, hogy saját eredményeink PRK-val pontosabbnak és tartósabbnak bizonyultak, mint Arbalaez eredményei LASIK-kal. Ezt a megfigyelést saját LASIK-eredményeink is alátámasztják, melyek értékelése jelenleg van folyamatban. A megfigyelés a hypermetropiás kezeléseknél nagyobb átmérőjével van kapcsolatban (9,0 mm), amely elérheti a LASIK-lebény szélét, sőt túl is érhet azon, rontva ezzel a kezelés pontosságát. Mivel a nagyfokban hypermetropiás szemek mérete – beleértve a szaruhártya átmérőjét is – általában kisebb a myopiás szemek méreténél, a LASIK-lebény átmérője nem növelhető tovább. A következő évek vizsgálatainak kell eldöntenie azt, hogy nagyfokú hypermetropiában a PRK-, vagy a LASIK-kezelés lesz a választandó refraktív sebészeti módszer.

Az irodalmi adatok áttekintése után egy tény bizony megállapítható: a hypermetropiás PRK-kezelések bármely típusának eredményei jobbak a biztonságosság, eredményesség és stabilitás vonatkozásában, összehasonlítva az egyéb rendelkezésre álló hypermetropiás refraktív sebészeti eljárásokkal (5, 8, 26). Az egyéb hypermetropiás refraktív sebészeti módszerek irodalmi adatai szerint a regresszió mértéke magas: 55–67% között változik (8, 13, 22, 26). Saját beteganyagunkban alacsony dioptriaérték esetén a regresszió mindkét csoportban alacsonyabb volt az említett 55–67%-nál: 39,4% (I/1. csoport), és 17,9% (II/1. csoport). $+3,75$ D felett ez az érték módosul, a II/1-es csoportban 84%-os, míg a II/2-es csoportban 34,6%-os volt a regresszió előfordulási gyakorisága, vagyis a flying spot technika bármelyik eddig alkalmazott technikánál jobb az eredmények tartóssága vonatkozásában.

Eredményeinket összefoglalva: az eredményességet, hatásosságot és a biztonságosságot szem előtt tartva a scanning technika legfeljebb $+3,5$ D-ig biztosít elfogadható eredményt. Ezzel szemben a flying spot technikával $+6,0$ D-ig, ezekenként $+6,5$ D-ig a hasonló dioptriaértékű myopiás kezeléseknél eredményéhez hasonlítható hosszú távú eredmények érhe-

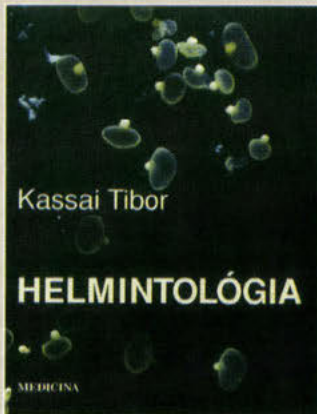
tők el PRK-val. Tapasztalatunk alapján a magas dioptriaértékű PRK-kezelésekre egyértelműen a flying spot technika alkalmazását ajánljuk.

IRODALOM: 1. Alessio, G., Boscia, F., La Tegola, M. G. és mtsai: Topography-driven photorefractive keratectomy: results of corneal interactive programmed topographic ablation software. *Ophthalmology*, 2000, 107, 1578-1587. – 2. Arbelaez, M. C., Knorz M. C.: Laser in situ keratomileusis for hyperopia and hyperopic astigmatism. *J. Refract. Surg.*, 1999, 15, 406-414. – 3. Bates, W. H.: A suggestion of an operation to correct astigmatism. *Arch. Ophthalmol.*, 1894, 23, 9-13. – 4. Brinkmann, R., Koop, N., Geerling, G. és mtsai: Diode laser thermokeratoplasty: Application strategy and densitometry. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 1998, 24, 1195-1207. – 5. Charpentier, D. Y., Nguyen-Khoa, J. L., Duplessix, M., Colin, J. és mtsai: Intrastromal thermokeratoplasty for correction of spherical hyperopia: a 1-year prospective study. *J. Fr. Ophthalmol.*, 1995, 18, 200-206. – 6. Dausch, D., Klein, R., Schröder, E.: Excimer laser photorefractive keratectomy for hyperopia. *Refract. Corneal Surg.*, 1993, 9, 20-28. – 7. Ditzel, K., Huschka, H., Pieger, S.: Laser in situ keratomileusis for hyperopia. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 1998, 24, 42-47. – 8. Durrie, D. S., Schumer, D.J., Caranough, T.B.: Holmium-YAG laser thermokeratoplasty for hyperopia. *J. Refract. Corneal Surg.*, 1994, 10 (Suppl. 2), S277-280. – 9. Füst, Á., Süveges, I., Németh, J. és mtsai: Excimer laser treatment of hyperopia. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1998, 76, 686-691. – 10. Hanna, K. D., Pouliquen, Y. M., Waring, G. O. és mtsai: Corneal wound healing in monkeys after repeated excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch. Ophthalmol.*, 1992, 110, 1286-1291. – 11. Jackson, W. B., Mintsoulis, G., Agapitos, P. J. és mtsai: Excimer laser photorefractive keratectomy for low hyperopia: safety and efficacy. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 1997, 23, 480-487. – 12. Knorz, M.C., Liermann, A., Jendritza, B. és mtsai: LASIK for hyperopia and hyperopic astigmatism – results of a pilot study. *Seminars in Ophthalmology*, 1998, 13, 83-87. – 13. Koch, D. D., Kohnen, T., McDonnell, P. J. és mtsai: Hyperopia correction by noncontact holmium: YAG laser thermal keratoplasty. United States phase II. clinical study with a 1-year follow-up. *Ophthalmology*, 1996, 103, 1526-1536. – 14. Kohnen, T., Koch, D., McDonnell, P. J. és mtsai: Non-contact holmi-

um:YAG laser thermal keratoplasty to correct hyperopia: 18 months follow-up. *Ophthalmologica*, 1997, 211, 274-282. – 15. Lans, L. J.: Untersuchungen über Entstehung von Astigmatismus durch nicht-perforierende Kornea wunden. *Graefes Arch. Ophthalmol.*, 1898, 45, 17-52. – 16. Lee, J. H., Park, K., Lim, K. J.: Surgical correction of hyperopia: a new experimental approach using X-incisions and suture technique in rabbits. *Refract. Corneal. Surg.*, 1992, 8, 389-393. – 17. Nagy Z. Z., Németh J., Süveges I. és mtsai: Tapasztalatok és lehetséges szövődmények a különböző típusú fénytörési hibák excimer lézeres fotorefraktív keratectomiája kapcsán. *Szemészet*. 1996, 133, 91-97. – 18. Nagy, Z. Z., Süveges, I., Németh, J. és mtsai: Refractive results after photorefractive excimer laser treatment in mild myopic and mild hyperopic eyes. *Acta Chirurg. Hung.*, 1996, 35, 315-324. – 19. Nagy, Z. Z., Krueger, R. R., Süveges, I.: Central bump-like opacity as a complication of high hyperopic photorefractive keratectomy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999, 128, 636-638. – 20. Nagy Z. Z., Füst Á., Németh J. és mtsai: Az excimer lézeres fotorefraktív keratectomia tapasztalatai 2053 szem kapcsán. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 747-754. – 21. Nagy, Z. Z., Krueger, R. R., Süveges, I.: Photorefractive keratectomy with the MEL 70 G-Scan flying spot laser. *J. Refract. Surg.*, 2001, 17, 319-326. – 22. Nagy, Z. Z., Krueger, R. R., Homberg-Nyström, H. és mtsai: Photorefractive Keratectomy for Hyperopia in 800 eyes with the Meditec MEL 60 laser. *J. Refract. Surg.*, 2001, 17, 525-533. – 23. Neumann, A. C., McCarty, G. R.: Hexagonal keratotomy for correction of low hyperopia: preliminary results of a prospective study. *J. Cat. Refract. Surg.*, 1988, 14, 265. – 24. Sabry, N., Zeidan, A. K., Gaber, S. és mtsai: Comparison between the effect of two different widths of circular lamellar keratectomy on refraction and corneal curvature in rabbit eyes. *Ophthalmic Surg.*, 1991, 22, 157-160. – 25. Tremblay, B. S., Keetes, R. H.: Combined microwave heating and surface cooling of the cornea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1991, 38, 85-91. – 26. Yanoff, M.: Holmium YAG laser thermokeratoplasty update. *Eur. J. Implant. Refract. Surg.*, 1995, 7, 89-91. – 27. Vrabc, M. P., Durrie, D. S., Hunkeler, J. D.: Arcuate keratotomy for the correction of spherical hyperopia in human cadaver eyes. *Refract. Corneal. Surg.*, 1993, 9, 388-391.

(Resch Miklós dr., Budapest, Tömő u. 25–29. 1083
e-mail: remi@szem1.sote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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

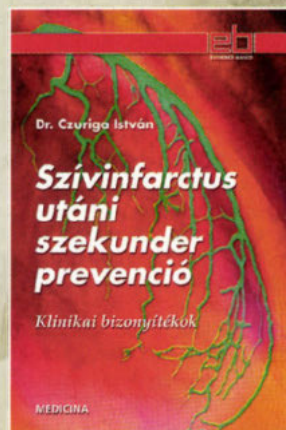


MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

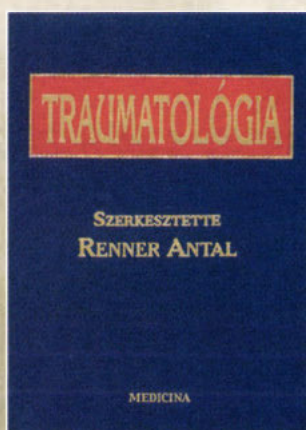
Czuriga István

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



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



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 Orvosi Hetilap, 1953, 94, 393-405.

A májcirrhosis*

Írta: Hetényi Géza dr.

Több oka van annak, hogy az idült májbetegségek újabban ismét az orvosi érdeklődés előterébe jutottak. A második világháborúban és azóta is a hepatitis epidemica óriásméretű elterjedése, sulfamidoknak, aureomycin nagy adagjainak (Lepper) és más hepatotoxikus anyagoknak a gyógyításban való gyakori alkalmazása és a konzervvér sűrűbb használata vértömlesztések céljára, amely utóbbi az oltásos sárgaság fellépésére vezetett – jelentősen megnövelte az idült májbetegség számát. Az idült májbetegségek eredetéről és gyógyításáról való felfogásunk gyökeresen megváltozott az utóbbi években. A toxikus és fertőző anyagokon kívül megtanultuk a hiányos táplálkozás kóroktani szerepét. Ezt a változást részben a kísérletes kutatás eredményeinek, részben a nagyszámú heveny májbeteg további klinikai megfigyelésének köszönhetjük.

Tudásunk fejlődésének egyik fő kerékkötője: megfelelő, általánosan elfogadott klasszifikáció hiánya. Mikor beszélünk és egyáltalán beszélünk-e cirrhosisról? Mikor szólunk *chronikus hepatitis*ről? Vagy használjuk a kórboncnokok *fibrosis* elnevezését? És melyiket milyen esetben? Bár a klasszifikáció mindig szimplifikációt is jelent, szükségünk van rá, különben elveszünk a bonyolultabb esetek útvesztőjében. A jó felosztás kétségtelenül az, amelyben a klinikus és kórboncnok megegyeznek. Hogy ettől a májbajok terén milyen messze állunk, azt mutatja pl. az, hogy míg a kórboncnokok többsége (Baló, Symmers stb.) nyoleféle cirrhosist is megkülönböztet, addig egyes klinikusok (Yosselin de Yong, Fiessinger, Eppinger) odáig mentek, hogy csak egyféle cirrhosist ismertek el és ezen belül tisztán a klinikai tünetek alapján 4 csoportot különböztettek meg: sárgasággal, ascitisszel, mindkettővel járó és mindkettő nélküli cirrhosist. E szélsőségek közt a legáltalánosabb az a felosztás terjed el, amely az atrophias (v. Laennec), a hypertrophias, a biliáris és cholangiás cirrhosisra bontotta szét a cirrhosist. Saját – 1931-ben tett – javaslatom, hogy cirrhosisnak történeti szempontból csak a Laennec leírta atrophias alakot nevezzük és a többi idült májbetegséget nevezzük *chronikus hepatitis*nek, nem talált nemzetközi, de még hazai visszhangra sem.

E kérdésben fordulatot az angol Himsworth munkássága hozott, aki maga is kísérletesen dolgozván, az állatkísérletekben elért eredményeket és az azokból a pathogenesisre levonható következtetéseket tette meg klinikai felosztás alapjává. Mielőtt tehát ezt ismertetőnk, az experimentális cirrhosis kérdésével kell foglalkoznunk.

A májbetegségek kísérletes kutatásának a legújabb időkben két kiemelkedő eredménye volt: 1. annak felismerése, hogy tisztán nutritionális tényezők jelentős okai lehetnek a

máj laesiójának és 2. e laesióknak megelőzhetősége, megállíthatósága, sőt, sokszor visszafejleszthetősége a kísérleti étrend megváltoztatásával.

Régebben a kísérletes májlaesio előidézésében különböző hepatotoxikus anyagok vitték a főszerepet. Ezekről az a vélemény alakult ki, hogy *prolongált* vagy *ismételt* alkalmazásuk a cirrhosishoz hasonló kóros folyamatot indít meg a májban, míg *nagy adagok heveny* hatása a májsejtek degenerációját és nekrosist okozza. Eszerint tehát nekrosis és cirrhosis: a májlaesio akut és *chronikus* alakjai, amelyek gyakran akár egyazon aetiológiai agens behatása alatt is keletkezhetnek.

Ez az unitáris felfogás megdőlt akkor, amikor kimutatták (György, Himsworth), hogy bizonyos étrendekkel is előidézhetők a májnak ezen kóros folyamatai, de más étrendek azok, amelyek akut nekrosist és ismét mások azok, amelyek cirrhosist, illetve diffus fibrosist hoznak létre.

Hogy étrendi befolyásokkal a mérgek okozta májnekrósist enyhíteni vagy súlyosítani lehet, azt régóta tudtuk. Így pl. Opie és Alford már 1914-ben kimutatták, hogy túlnyomóan szénhidratdiéta csökkenti, zsírdiéta fokozza a chloroform mérgező hatását a májra, Whipple pedig a fehérjékre nézve bizonyította be, hogy megvonásuk súlyosítja, bő adagolásuk pedig gyógyítja a chloroform okozta májlaesiót. Weichselbaum volt az első, aki tisztán elégtelen – és pedig alacsony caseintartalmú – étrenddel »vérzéseket« tudott a májban létrehozni. Ezekről György és Godblatt mutatták ki, hogy valójában nekrosisek. Himsworthé és Glynné az érdem, hogy bebizonyították: kétféle májlaesio hozható létre diétával. Az egyik a *masszív májnekrósist*, amelyet fehérjében és tokopherolban szegény étrenddel lehet előidézni és a fehérjében szegény étrendben döntő: a kén tartalmú aminosavak (cystin és methionin) hiánya. A másik: az ú. n. *diffus májfibrosist*, amely a máj *chronikus zsírinfiltrációjának*, illetve az ezáltal okozott elégtelen vérellátásnak a következménye és amely az ú. n. lipotrop anyagoknak (cholin és praecursorai: methionin, protein) a hiányára vezethető vissza. Tokopherol vagy cystin hatástalanok, míg a zsíron kívül más anyagok, amelyek bizonyos körülmények között tömegesen rakódhatnak le a májban, ilyenkor ugyancsak progresszív cirrhosist okoznak. Ilyen anyagok: a cholesterolin, a glikogen, a methylcellulose (Glynn-Himsworth-Lindau).

A kérdés valószínűleg nem egyszerűsíthető le ennyire. Más tényezőknek is van valószínűleg szerepük. Cystin nagyobb adagai pl. nemesak hogy nem gátolják meg, de elősegítik a *masszív májnekrósist* kifejlődését. Különböző fajtájú élesztők más és más hatással bírnak. Zsírinfiltratio hosszú ideig állhat fenn állaton és emberen anélkül, hogy diffúz fibrosist kifejlődésére kerülne a sor. Abban azonban nem kételkedhetünk, hogy a kétféle májlaesio: nekrosis és cirrhosis két különböző pathogenesissű kórfolyamat.

* A Belgyógyász-Szakcsoport 1952. évi nagygyűlésén tartott referátum.

Az étrendi tényezők szerepét a kétféle májlaesio keletkezésében György következő összeállítása mutatja:

	<i>Cirrhosis</i>	<i>Nekrosis</i>
Fehérjék	hatásosak	hatásosak
Methionin	hatásos	hatásos
Cystin	ártalmas	hatásos
Cholin	hatásos	0 vagy ártalmas
Tokopherol	hatástalan	hatásos
Zsírok	ártalmasok	0 vagy ártalmasok
B ₁₂	hatásos	0
Antibiotikumok	?	hatásosak

Mindezek alapján tehát négy út áll rendelkezésünkre, ha állatokon cirrhosist (fibrosist) kívánunk létesíteni:

1. Bizonyos mérgek (pl. széntetrachlorid) rövid időközökben megismételt befeckendezése.

2. Lipotrop anyagokban hiányos étrend. Ez zsíros infiltrációt okoz, amely hosszú ideig való fennállása esetén fokozatosan diffúz fibrosisba megy át.

3. Thio-aminosavakban és tokopherolban hiányos étrend masszív májnekrosist okoz. Ha az állatok nem halnak meg a betegség heveny szakában, a nekrosisek helyén durva hegesedés jön létre, a túlélő májsejtek göbképződésre vezető burjánzásával. Ezt az állapotot postnekrosisos hegesedésnek és nodularis hyperplasiának nevezzük. Ez is a májcirrhosis képeére vezet.

4. Ezekhez járul a kísérleti májfibrosis azon alakja, amely az epeutak elzárása útján hozható létre fertőzés kíséretében vagy anélkül.

Ezeket az adatokat tette *Himsworth* pathogenetikai klasszifikációjának alapjául. A máj betegségeit a következőképp osztályozza:

I. sz. táblázat. A májbetegségek felosztása (*Himsworth*)

1. <i>Infiltrációk</i>	a) akut és subakut	zsír glykogen lipoidosisek reticulosisek amyloid
2. <i>Parenchymás hepatitis</i>	b) chronikus a) akut	postinfiltratív fibrosis (diffúz májfibrosis) zonális masszív masszív <i>postnekrosisos hegesedés</i> (chron. masszív hepatitis) <i>diffúz májfibrosis</i> (visszatérő zonális nekrosist vagy chronikus infiltrációt követően)
3. <i>Biliáris laesiók</i>	a) elzáródás b) <i>cholangio-hepatitis</i>	
4. <i>Keringési laesiók</i>	a) absolut ischaemia b) relatív ischaemia	
5. <i>Gócos laesiók</i>	a) lobos b) cysták	
6. <i>Daganatok</i>	a) elsődleges b) másodlagos	

Tárgyunknak, az ember chronikus hepatitisének a keretén belül tehát négy körképet különböztet meg: a) a postnekrosisos hegesedést, b) a diffúz májfibrosist, c) az epeutak elzárását követő biliáris (v. cholostatikus) hepatitis és d) a cholangio-hepatitist (a táblázatban dült betűkkel!). *Klinikai szemmel nézve ezen betegségeket joggal nevezhetjük »prae-cirrhosisos állapotoknak*. Nézzük most már, hogy az eddig tárgyalt experimentális vonalhoz hogyan viszonyulnak az emberen tett klinikai észlelések. Itt csak a két első csoportot kell megvizsgálnunk, hiszen az utóbbi kettő jól ismert klinikai körképnek felel meg.

a) A diaetás úton előidézhető heveny, masszív májnekrosist minden tekintetben megfelel annak a képnek, amelyet *Rokitansky* írt le emberen először heveny-sárga és subakut-vörös májsorvadás néven. Kiállása esetén obligát módon a *postnekrosisos hegesedés* képe áll elő. Ilyen akut nekrosist idézhetnek elő bizonyos körülmények közt fertőzések (viral hepatitis) vagy vegyi mérgek (phosphor, arsen, trinitrotoluol, atophan, gombák). Érdekes, hogy *Franklin* és munkatársai nemrégiben 3 esetet közöltek, ahol Fowler-oldat hosszú szedése vezetett cirrhosis kifejlődésére.

b) A *Himsworth* értelmében vett chronikus hepatitis másik alakja: a *diffúz májfibrosis*, amely vagy ismétlődő heveny hepatitiseknek, vagy a máj – többnyire zsíros – infiltrációjának a következménye. A zsíron kívül más anyagok (l. fenn!) lerakódása is elindíthatja a diffúz fibrosist. Így az ú. n. rak-tárbetegségek mind praecirrhosisos állapotok!

Az emberi májcirrhosis tehát végeredményben két úton keletkezik: a) heveny fertőzés – vagy ritkábban méregbeha-

tás – kapcsán (viral hepatitis, epeútfertőzések) és b) hiányos táplálkozás következményeként. Az első téren a hepatitis epidemica tapasztaltai hoztak bizonyítékokat. A diaetás vonalon pedig már régen utaltak ilyen lehetőségre: délafrikai (*Rao*), indiai (*Hardikar-Rao*), ceyloni, syriai és chinai (*Yang*) közlemények egyaránt rámutattak arra, hogy országokban a cirrhosis olyanokon fejlődik ki, akik rossz viszonyok között élve, elégtelen – főleg fehérjékben elégtelen – étrenden élnek. Hogy a zsíros infiltratio obligát közti állomása-e a diffúz fibrosisnak, azt nem tudjuk – vannak, akik tagadják (pl. *Dible*) –, de az bizonyos, hogy a világ azon részein, ahol a táplálkozási viszonyok rosszak, a zsíros infiltratio a diffúz májfibrosis előzetes szaka. *Meienberg* és *Snell* éveket hadifogságban töltött és rosszul táplálkozott katonákon mutatták ki májbajok, nevezetesen cirrhosis, gyakori előfordulását.

a) Kérdéses, hogy májcirrhosis milyen gyakran fejlődik ki olyanokon, akiknek anamnesisében epidemias vagy oltásos sárgaság kiállása mutatható ki. A kérdésre ma még nem tudunk határozottsággal válaszolni: mindnyájan láttunk cirrhosist ilyen anamnesissel, de döntő bizonyítékokat nélkülöztünk. Megfelelő statisztikai összeállítás nincs, de alighanem rendelkezésünkre fog állni az elkövetkező 5–10 évben, amikor a hepatitis epidemican, ill. oltásos sárgaságon átesett tömegek későbbi sorsa ismeretessé fog válni. Kisebb anyagról *Howard* számolt be 1947-ben: 100 cirrhosisos beteg közül 32-nek volt régebben sárgasága és ebből az elmondás alapján 17-szer lehetett hepatitis epidemica következtetni. A kontrollcsoportot 100 nem-májbeteg szolgáltatta. Itt az anamnesis-

ben 6-szor szerepelt sárgaság és ebből valószínűleg 3 volt epidémiás májgyulladás. A különbség szignifikáns ugyan, de az összeállítás értékét rontja az, hogy a májbetegeket 43%-a bőven fogyasztott alkoholt. A kérdés alaposabb ismerői (pl. Watson) kb. 0.5%-ban jelöli meg a fertőzőes hepatitisből keletkező cirrhosis gyakoriságát. Snell 4%-ban talált vírushepatitist az anamnesisben, de ugyanakkor 5%-ra teszi az össz népességben a vírushepatitisben átmentek számát.

Malkina több esetet közölt, ahol kötőszövetzaporodást – májbiopsiával – már a heveny vírushepatitis 4–5. hetében kitudott mutatni.

A májcirrhosis és a vírushepatitis közt aetiologiai összefüggés lehetőségét klinikai adatok is valószínűsítik. Ezek: 1. anatómiai és funkcionális residuumok kimutatható volta hónapokkal vagy évekkel a heveny hepatitis után; 2. az akut vírushepatitis közvetlenül átmehet chronikus hepatitisbe; 3. hepatomegalia és idült sárgaság maradhatnak vissza – és 4. ezen esetek bármelyikében kifejlődhetik a májcirrhosis képe és májelégtelenség.

Kunkel és Labby szerint a vírushepatitis ezen normálistól eltérő lefolyását a következő tények okozhatják: 1. túlzott fizikai aktivitás a heveny szakban; 2. alkoholfogyasztás a heveny szak alatt, vagy a reconvalescentiában; 3. 30 év feletti életkor; 4. intercurrents bakteriális fertőzés.

Ma még védhető az az álláspontom, amelynek először ugyancsak 1931-ben adtam hangot és amely szerint a heveny fertőzőes sárgaság lezajlása után fennmaradó kisebb jelek és tünetek – a vesék betegségekkel azonos módon (l. lentebb!) – gócos-recidiváló folyamatoknak felelnek meg, amelyek nem mennek át a cirrhosis képébe. Néhány esetben biopsiát végeztem 2–3 éves panaszok idején és csak gócos, periportális beszűrődést, fibrosist nem találtam. Fialat emberek oly nagy számát látjuk ilyen állapotban, hogy kétségbe kellene esnünk, hogy ezeket mind cirrhosisjelölteknek kellene tartanunk. E kérdésben az idő fog dönteni.

b) A hiányos táplálkozás oki szerepének vizsgálatában az alkohol szerepével kell foglalkoznunk. Régebbi cirrhosisreferátumokban a pathogenesis tárgyalásának oroszlánrészét tette. Ma az alkohol trónjától megfosztottan áll, de igazi jelentősége felől még ma is megoszlanak a vélemények. Azok, akik az alkohol mellett állnak ki, háromféle érveléssel hadakoznak: 1. klinikai tapasztalatokkal, 2. kísérleti adatokkal, és 3. halálzási statisztikákkal.

Ad 1. Hogy cirrhosisos betegek közt sok az iszákos, arra Addison és Rokitsky már több mint 100 év előtt rámutattak. Számos összeállítás látszik ezt, valamint azt is igazolni, hogy chronikus alkoholisták közt gyakoribb a májcirrhosis, mint az össz népességben. Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy az alapul szolgáló adatok felett »nyersek«: különböző kutatók különböző földrajzi területekről különböző megítéléssel és technikával állították össze.

Ad 2. Kísérleti vonalon nagyjában valamennyi kutató meg egyezik abban, hogy alkohol egymagában nem okoz májcirrhosist, de hepatotoxikus anyagok vagy hiányos étrend előidézte cirrhosis kifejlődését lényegesen előmozdítja (Connor).

Ad 3. A cirrhosis-halálozás összefüggését a lakosság per capita-alkoholfogyasztásával sok helyen állapították meg. Svájc lakossága évi 8–900 millió frankot költ szeszes italokra: ezt a mennyiséget a lakosság kis százaléka issza és ezért ott a májcirrhosis-esetek 70%-a idült alkoholmérgezett. Az almabort ivók nyáron 10–15 litert is isznak naponként és ezek közt különösen sok a cirrhosis. Az Egyesült Államokban a prohibíció alatt jelentősen csökkent a májcirrhosis gyakorisága, megszüntetése után pedig jelentősen nőtt (Lichtman). A számok: a praeprohibíciós szakban 14, a prohibíciós szakban 7, a prohibíció utáni szakban 9 cirrhosis-halál 100.000 emberre.

Mindezek alapján az megállapítható, hogy az alkoholnak a cirrhosis kifejlődésében szerepe van, de ma már kevesen

(Ashworth) hisznek abban, hogy az alkoholnak közvetlen toxikus hatása van a májra, ha az étrend adaequat. Ma mindinkább az a felfogás tör utat, amely az alkoholnak csupán indirekt hatást tulajdonít: zsírmáj kifejlődését, mely kiinduló pontja lehet cirrhosis keletkezésének. Best és munkatársai kimutatták, hogy suerosének az alkohollal isokaloriás mennyisége fehérpatkányokon épp olyan fokú zsírlélerakódást és fibrosist okoz, mint az alkohol. Véleményük szerint a kalóriatöbblet relatív vitaminszegénységet hoz létre és a kettő együtt oka a zsírmájnak, majd fibrosisnak. Valóban cholin vagy valamelyik cholinpraecursor egyidejű adagolása mellett a májban az alkohol semmi káros elváltozást nem idéz elő. Hogy tehát az alkohol csak inadaequat étrend mellett okoz cirrhosist, azt erősítik azok az adatok is, amelyek szerint a kisjóvedelmű alkoholfogyasztók közt gyakoribb a cirrhosis (Lilienfeld–Korns).

Ezek szerint alkoholos cirrhosis csak azokon az egyéneken fejlődik ki, akik az alkoholfogyasztás miatt rendszertelenül esznek és kevés fehérjét fogyasztanak. Talán ez magyarázza meg azt, miért nem lesz minden túlzott alkoholista cirrhosisos (csak kb. 10%) és nem szükséges a franciák által annyira hangsúlyozott constitúciónak feltételezése (»Ne devient pas cirrhotique qui veut.«)

A luesnek, tuberculosisnak, maláriának mai felfogásunk szerint egymagunkban nincs cirrhosist okozó képességük.

Az eddigieket összefoglalva, tehát a következőket állapíthatjuk meg: a májcirrhosis aetiológiájában két tényezőnek van fontossága, ú. m. egyszeri masszív vagy ismétlődő heveny májártalmaknak, amelyek közül alighanem a vírusfertőzés a leggyakoribb és – a zsírmájnak, amely viszont legtöbbször hiányos táplálkozás következménye. E különböző kezdeti képek finális szakukban a májcirrhosis »végállomásába« futnak össze. A kiinduló kórképeket joggal nevezhetjük tehát praecirrhosisos állapotnak, vagy a májcirrhosis első – kezdeti – szakának. Hogy a betegség lefolyása, de még a cirrhosis anatómiai és klinikai képe is annyira változó, az egyszerűen arra vezethető vissza, hogy az aetologia, a beható agens természete és aktivitása, behatolási kapuja, a folyamat tartama, a beteg kora, neme, ellenálló képessége, táplálkozása és egyéb környezeti tényezők, amelyek mind befolyásolhatják a betegség menetét, egészen különbözőek lehetnek. Ám kórélettani értelemben az unitarius felfogás érvényesül: bármilyen is a betegség aetiológiája vagy a kórbonctani elváltozás, az idült májbetegségek mindegyikében a működési zavarok ugyanazon meghatározott sorozatát látjuk.

A máj struktúrájában a cirrhosis folyamán 3 simultan folyamat játszódik le: a májsejtek progresszív pusztulása – regenerációs folyamat – a kötőszövet burjánzása. A három folyamat együtt: jellemzője a cirrhosisnak.

Felmerülhet a kérdés, vajjon a chronikus masszív hepatitis (postnecrosisos hegesezés) élesen elkülöníthető-e a diffúz májfibrosistól. Erre a kérdésre nem kell felelnünk, mert a megkülönböztetés még a halál után is nehézé válhatik azáltal, hogy a göbös hyperplasia annyira eltorzítja a májat, hogy rendkívül nehéz lehet olyan területeket találni, amelyekben a máj architektúrája normális. A klinikai elkülönítést Himsworth, Buggenstos–Stauffer szerint néha bizonyos jelek tehetik lehetővé, amelyeket a következő táblázatban foglalok össze.

A kettő elkülönítése fontos volna talán prognostikus és aetiologiai szempontból. A két különböző kiindulású és lefolyású kép végül mégis a kifejlődött cirrhosis képében találkozik. Így azt a nézetemet nyilvánítanám, hogy klinikai szempontból a postnecrosisos hegesezés és a diffúz májfibrosis különválasztása egyelőre nemigen látszik kivihetőnek, de indokoltnak sem, mert a klinikai szétválasztásnak egyelőre nem volna lényeges gyakorlati haszna. A postnecrosisos hegesezés kórbonctani terminusa helyett klinikailag postnecrotikus, illetve postintoxicációs és poststeatososis, illetve posthepatitises cirrhosisról ajánlanánk szólni.

	Postnekrotikus hegedés	Diffúz májfibrosis
Aetiologia	atrophia flava hepatitis fulminans v. súlyos hepatotrop mérgek	virushepatitis steatosis
Átlagos életkor	36 év	50 év
Nem	gyakoribb nőknél	gyakoribb férfiakon
Lefolyás	gyorsabb	lassúbb (évtizedekig is)
Parenchymás dekompenzáció	legtöbbször korán lép fel	késői
Vascularis dekompenzáció	terminális jelenség	sokszor első jel
Sárgaság	változó	sokszor terminális jelenség
Máj	inkább nagyobb	kisebb, sokszor nem tapintható
A máj széle	igen szabálytalan	finoman szemcsés
Biopsia	helyenként normális májszerkezet	zsír, majd fibrosis
Fehérvérszám	leukopenia	leukocytosis
Lép	mérsékelten vagy jelentősen nagyobb	rendesen alig tapintható

A májcirrhosis az egész világon elterjedt és gyakorisága még egyes országokon belül is erősen változó. Nagy statisztikák a boncolt anyag 1–6%-ában számolnak be róla. Városokban általában gyakoribbak, mint falun. Leggyakrabban 40 és 60 közt veszi a betegség kezdetét (az átlagkor: 48–49 év), de idősebb korban (»la cirrhose des vieillards«), valamint gyerekek közt (*Harrel–McBryde*) is megtalálható. A férfiak és nők aránya 3:1 és nőknél a betegség átlag 5 évvel fiatalabb korban lép fel (*Fleming–Snell*).

Bjorneboe dániai megfigyelései mellett szólnak, hogy – úgy látszik – gyerekek tartósan immunisakká válnak a hepatitis-virussal szemben, ha nagyon korán lesznek a fertőzésnek kitéve. Ugy látszik, hogy minél később történik a fertőzés, annál nagyobb a hajlandóság cirrhosis kifejlődésére. Talán ezért célszerű volna elősegíteni, hogy a betegség egészen kiskorban érje a gyerekeket, amikor enyhe és alig okoz tüneteket? Ha kiderülne, hogy a hepatitis epidemica gyakrabban okozója májcirrhosisnak, mint ahogy azt ma gondoljuk és bebizonyosulna, hogy kiskorban a hepatitis valóban ártalmatlan betegség, e gondolat mérlegelendő volna.

*

Ezek után a cirrhosis klinikai vonásaival fogunk foglalkozni. Előljáróban újból leszögezzük, hogy a cirrhosis – akárcsak az arteriosklerosis – végstádium és így, ha a klinikus a betegséget csak ebben a szakában ismeri fel, ezzel legtöbbször eleve letett minden reményről a gyógyulás tekintetében. Ezért figyelmünket a kezdeti és a még nem előrehaladott szakra kell fordítanunk és a korai tünettan és diagnosztika kiépítésére kell törekednünk, hiszen a korai szakban már mai ismereteink alapján is egyes esetekben a siker teljes reményével vehetjük fel a harcot a betegséggel.

A fertőzőes eredetű cirrhosis valamilyen – mérgező vagy élő szervezet okozta – heveny májlaesióval kezdődik. A heveny szak lezajlása és az esetek egy részében látszólag teljes gyógyulás áll be. Egy idő múlva – néha ismert okból, néha anélkül – újból fellépnek heveny hepatitis tünetei. Ismételt kiújulás után fokozatosan kifejlődik a chronikus májbajok jellegzetes képe. Az esetek más részében a heveny májbetegség tünetei nem fejlődnek vissza tökéletesen: kisfokú májnagyobbodás és –érzékenység, urobilinogenuria megmaradnak és minden fárasztó mozgás, étrendi vagy alkoholabusus után fokozódnak. Fokozatos itt is az átmenet a chronikus szakba.

A cirrhosis kiinduló pontja az epeutak fertőzése is lehet. Ennek a cholangio-hepatitisnek is van recidiváló és eleve idült (lenta) alakja. Ez utóbbi ugyancsak (cholangitises) cirrhosisra vezet.

Egészen más a kezdete annak a májcirrhosisnak, amelyet zsíros májinfiltációt követően észlelünk. Itt az anamnesisben nincs heveny májbetegségről utalás, a fejlődés lassú és mi-

re a beteg orvoshoz kerül, sokszor már a cirrhosis előrehaladott stádiumban van.

A chronikus szak típusos tünetei már mindkét alakban azonosak: a klinikánkon megfigyelt betegek által a legkorábban észlelt tünetek a következők voltak: dyspepsia, meteorismus, diarrhoea, gyengeség érzése, testsúlyfogyás. E tünetek kétségtelenül a májban lefolyó vegyi folyamatok nem fajlagos zavarának a következményei. A máj kissé nagyobb, érzékeny lehet, sőt valódi kólikák képét elérő heves fájdalmak is jelentkezhetnek. Két dolog jellemző a panaszokra: 1. befolyásolásuk étrendi hibák, túlfáradás, kocsirázás, de gondok és izgalom által is és 2. periódikus, el-elmúló jelentkezésük (*Glénard*). Urobilinogenuria vagy subikterus csak az esetek kisebb részében mutatkozik.

Ezt a szakot a funkcionális gondolkodásmód célszerű alkalmazásával 1931-ben a *kompensáció szakának* neveztem el. A kompenzáció anatómiai substrátuma: a májsejtek hyperplasiája és regenerációja. Pusztulás és regeneratio éveken át folyik egymás mellett és amíg az utóbbi folyamat lépést tud tartani a májat pusztító tényezővel, addig a májműködés lényegesen nem zavart: a cirrhosis kompenzált. A májnak óriási funkcionális tartaléka és jelentős regenerációs képessége van. Ennek a kompenzációnak a következménye, hogy laparotomiák, de bizony akárhányszor még boncolás alkalmával is aránylag oly gyakori (egyes sorozatokban az esetek egyharmada, *Snell*) a meglepetésszerűen talált májcirrhosis. Tapasztalataink szerint leginkább a nem-alkoholisták és a nők cirrhosisát nem ismerjük fel.

A májcirrhosis kompenzációját két irányból fenyegeti veszély. Idők folyamán bekövetkezhetik az, hogy a májsejtek pusztulása oly nagy kiterjedésűvé vagy oly gyors lefolyásúvá válik, hogy a regeneráció azt ellensúlyozni nem képes. Ilyenkor javaslatomra *parenchymás dekompenzációról* szokás szólni. A kompenzáció másik veszélye a máj vérkeringésének a megromlása: a *vascularis dekompenzáció*. A kétféle dekompenzáció bekövetkezhetik külön-külön, de felléphet együttesen is, amikor is egymást károsan befolyásolhatják.

Érdekes párhuzamosság észlelhető a chronikus glomerulonephritis (»nephrocirrhosis«) és a májcirrhosis közt. E hasonlatosságokat a következő táblázatban állítottam össze:

1. A kezdet latens lehet. (A chron. nephritisek tekintélyes részében sincs utalás heveny nephritisre.)
2. Ha van heveny-szak, annak látszólagos gyógyulása után sokszor évek múltán tűnnek elő az idült betegség tünetei.
3. Az ú. n. Defektheilung mindkét betegségben bekövetkezhetik.
4. Csak a legkorábbi szakban remélhető a kóros folyamat visszafejlődése.
5. A chronikus betegség progressziója nem folyamatos, hanem lökészerű.

6. Mindkét betegségben két fajtája van a dekompenzációnak: a parenchyma elégtelensége (renális és hepato-parenchymás) és a kompenzáló keringés elégtelensége (kardiális és vascularis). Lehet kardiorenális, illetve vasculo-parenchymás is.

7. Az epeutak fertőzése = cholangio-hepatitis, a vesemedencé = pyelonephritis. Idült alakjuk: a cholangitises cirrhosis és a pyelonephritis zsugorvise (»sekundär Bright-kór«) sokszor nehezen választható el a valódi májcirrhosistól, illetve az idült glomerulonephritistől.

8. Ha a máj-, illetve a vesefolyamat idültté vált, a fertőzés kiiktatása már nem segít.

A parenchymás dekompenzáció beállhat hirtelen (pl. hevenyfertőzés, vérzés, narcoticum bevétele vagy narkosis kapcsán) és kifejlődhetik fokozatosan. Az előbbi esetben igen gyorsan, az utóbbiban lassabban fejlődik ki a parenchymás dekompenzációnak az a legmagasabb foka, amelyet *koma hepaticum*nak vagy *hepatargiának* nevezünk. Ennek tünettriásza: vérzések, idegrendszeri tünetek és vizenyők. Képét mindnyájan ismerjük. Kórbonctani substratum a »encephalopathia hepatica«: érkörűli demyelinisatio és endothel-proliferáció. *Tarejev* a neurovegetatív rendszer izgalmit jelzi. A klinikai és laboratóriumi adatok – a komán kívül – nem körjelzők. Különösen gyakori: alkoholisták májcirrhosisában. Első leírója 1860-ban *Frerichs* volt, aki az epe csökkent kiválasztására vezette vissza és ezért »acholiának« nevezte el. Később *Leyden* a »cholaemia« elnevezést ajánlotta.

A májkoma oka nem a májműködés megszűnése (tehát nem hepat-energia), mert boncolásnál még sok működésre képes sejtet lehet találni a májban. A kísérletes májkiirtás képe és befolyásolhatósága is más. Mai felfogásunk szerint a májkoma endogen mérgezés. *Walshe* chromatographiás úton a vér aminosavainak felszaporodását és rendellenes összetételét állapította meg. Endogen a mérgezés, mert a bennhagyott, de kirekesztett májú állatok élettartama körülbelül fele azokénak, amelyeknek a máját kiirtották (*Mann-Magath*).

Mivel még a »praekomá«-ból is ki lehet menteni a betegek jórészét, de kifejlődött komában már igen kevés a sikerreménye, fontos volna a parenchymás dekompenzáció minél korábbi felismerése. Valóban, ismerünk is ilyen »veszély«-jeleket.

Ilyenek: 1. a *lesoványodás*, súlyos – rák vagy tbc. gyanúját keltő – esetekben valóságos kachexia; 2. az *ikterus*. Különösen annak hirtelen fellépte a nagy epeutak normális átjárhatósága mellett. Különösen rossz jel, ha nyomon követi ascites. Ezt az ú. n. *ikteroasciteses syndromát* (*Fiessinger-Brodin*) nagy számú májsejt hirtelen megduzzadására (degeneratio) vezetjük vissza, ami az intrahepatikus epecsatornák és portaágak egyidejű compressióját okozza. Persze, heveny virushepatitis »felrakódása« is szóba jöhet (*Chabrol-Fallot*). Ikterusos cirrhosisbetegek élettartamát *Ratnoff-Patek* igen rövidnek találták: 50% 2 hónapon, 85% 1 éven belül meghalt; 3. a *hypothermia*, ami talán a májglykogen megfogyásával áll kapcsolatban; 4. a *vízháztartás zavarai*, amelyek klinikailag oliguriában és opsiuriában nyilvánulnak meg. *Chaffard* már 1892-ben azt írja, hogy »a vizeledénynek ugyanaz a szerepe a májbetegknél, mint a hőmérőnek a typhusnál, vagy a vérnyomásmérőnek a szívbajoknál«. Ezekkel kapcsolatban – nem mindig – a *plasmáféhrék megfogyása* fejlődhet ki. Állandó lelet az albuminfrakció megkevesbedése; 5. *eruptív, lüktető »csillag-naevusok«* keletkezése a bőrön, elsősorban az arcon, nyakon, vállon, kézhatáron és az első mellkasfalán (*Bauchard*), továbbá gynekomastia és a herék atrophija. Ezeket a máj hiányos oestrogen inaktíváló működésének tulajdoníthatjuk.

Mindezek a jelek a mi szemünkben a kóros májfolyamat aktivitásának a jelei és mint ilyenek, a fenyegető májelégtelenség előfutárjainak tekinthetők. Ha sikerül a májműködést helyreállítani, e jelek mind visszafejlődhetnek!

A máj említett óriási funkciótartaléka érthetővé teszi, hogy a máj ú. n. funkciós próbái még igen súlyos kórbonctani elváltozások esetén is normális eredményt adhatnak. A kísérleti megfigyelések alapján tudjuk, hogy a normális parenchyma 15%-a is adequat működést fejthet ki (*Bollmann-Mann*). A vizsgálatoknak ismételt elvégzése javalt bizonyos időközökben. Az irodalmi adatok szerint – persze csak sárgaság nélküli esetekben – legjobban a bromsulphalein-próba használható a májműködés megítélésében: 60%-nál nagyobb festékretentio egy óra múltán megbízható jelzője májlaesiónak. Ezzel szemben az empiriás flocculatio próbákat nem tekinthetjük fajlagos májfunkciós próbáknak és csak addig értékeljük őket, amíg nem tudjuk őket valamilyen ismert anyag – de nem a gamma-globulin – tényleges meghatározásával helyettesíteni. Itt csak azt akarnók megjegyezni, hogy *MacLagan* a thymolzavarodási próba értékelésében újabban 2 (és nem 4) egységben szabja meg a normális felső határt. Az irodalomban vannak vélemények, amelyek szerint a negatív próbák a májcirrhosis inaktív, asymptomás szakában találhatók.

A májcirrhosis folyamán a májban létrejövő kórbonctani elváltozások nagy mértékben megnövekedik a hasüreg vérenek a májon való keresztülhaladását. E folyamat egyideg szintén kompenzálódik, és pedig részben intrahepatikusan: a vena portae és a venae hepaticae apró ágai között létrejövő új összeköttetések révén, részben pedig extrahepatikusan úgy, hogy a vena portae és a vena cava rendszere közti a májon kívüli fejlődnek ki anastomosisok, amelyek a hasüreg vérenek nagy részét a máj megkerülésével juttatják a nagy vérkörbe. Ezek a hiláris, a portokután, az oesophageális és – leggyakrabban – az azygos összeköttetések. *McIndoe* post mortem cirrhotikus májon olyan nyomás mellett áramoltatott át folyadékot, mint amilyen in vivo volt a v. portaeban: a perfundált folyadék javarésze (85%) a kollaterálisokba folyt. A vasculárisan kompenzált cirrhotikus beteg tehát jóformán csaknem teljes *Eck-fistula* állapotában van. A portális nyomás a normális 12 cm H₂O helyett 30–50 cm lehet. Ha a májbéli folyamat tovább halad és a kollaterálisok elégtelenné válnak, megindul a transsudatio a szabad hasüregbe: *hydrops ascites* keletkezik.

Az ascites a májcirrhosis *vascularis dekompenzációjának* egyetlen *biztos* tünete. Diarrhoeás krízisek, meteorismus ugyancsak kezdődő dekompenzáció jelei lehetnek: klinikai betegeinknek kb. 60%-ában ezek a tünetek előzték meg az ascites felléptét, 25%-ban hevenyen, előzmények nélkül léptek fel ascites és kb. 15%-ban előzték meg lesoványodás és gyengeség, tehát a parenchymás dekompenzáció előjelei.

Az ascites keletkezését ma már nem egyedül mechanikus okokra vezetjük vissza. Ismeretessé vált, hogy chronikus portális hypertensio fennállhat ascites nélkül, mint pl. a congestiv splenomegáliában, ahol *Rousselot* 33–46, *Blakemore* 33, *Linton* 23–49 víz-cm-es pertolis nyomást regisztrált. De ascites nélküli cirrhosis és nyelőcsővarixok eseteiben is észleltek magas portális nyomást, így *Pattison* 33–60 víz-cm-est. Kutyán pedig sem az öröklött quarc intraportális injekciójával (*Rousselot-Thompson*) előidézett ú. n. silicafibrosis, sem a v. portae főtörzse és a v. cava inf. köré helyezett cellophanzszalagok (*Volwiler-Grindlay-Bollman*) hatására nem keletkezik ascites annak ellenére, hogy a portális nyomás nagy mértékben emelkedett. Másfelől ugyancsak állaton előidézhető ascites – pl. a vena cava thoracica inf. cellophanborításával (*Volwiler-Bollman-Grindlay*) – anélkül, hogy a portális nyomás emelkedne. Mégis: a cirrhotikus beteg ascitesének *izolált* voltával minden magyarázó kísérletnek számot kell vetnie. Mai felfogásunk szerint azonban a portális hypertensiónak nem az ascites képzésében, hanem annak a hasüregbe való lokalizálásában van a jelentősége. *Vizenyőkészség nélkül nem volna ascites*.

Ilyen vizenyőkészség okai: a vérsavó albumintartalmának megfogyása, natriumretentio, fajlagos – talán az adiuretin

csökkent májbeli bontására visszavezethető (*Ralli* és munkatársai) – antidiuretikus aktivitás és alighanem a máj nyirokerekiségének az elégtelensége. *Eisenmenger* valószínűbbnek tartja, hogy a fokozott adiuretinkürítés a hypophysis fokozott hormonprodukciónak folyik, már csak azért is, mert *Nelson–Welt* vizsgálatai szerint kereskedésszerű pitressin egyformán hat normális és cirrhotikus betegen az adiuresis intenzitása és tartama tekintetében. Hogy ezek közül melyiknek van adott esetben döntő szerepe, azt nehéz eldönteni. Mint egyik véglet, ott áll előttünk a középkorú, sovány és dehydrált alkoholisták, akinek a hasüregében hosszú időn át újra meg újra felgyűlik a folyadék. Itt sok körülmény szerepel a fokozott portális nyomáson kívül: hypoalbuminaemia, extrém renális Na-retentio és bizonyára különböző antidiuretikus anyagok. Nem is látunk rendszeres eredményt attól, ha egy tényezőt sikerül is kiküszöbölnünk. A másik véglet a fiatal, jól táplált beteg korai ascitisszel és oly súlyos hypoproteinaemiával, amelynek foka megközelíti a nephrosisos betegekét. A folyadék eloszlása itt is hasonló, bár a hasüregben való felgyülemése nagyobb a készség. Ezt a képet a postnekrosisos hegesezés kapcsán és néha fiatal lányokon láttam – érdekes módon néha fokozott mellékvesekéregműködés jeleivel –, akiknek májbetegsége ismeretlen eredésű volt. A folyadék visszatartása ellenére Na mindig volt szignifikáns mennyiségben vizeletükben. Antidiuretikus hatású anyagok vizeletükből nem vonhatók ki. Itt nyilván a portális hypertonia és a hypoalbuminaemia a döntő és valóban intravenás albuminfekendezésekkel a diuresis megindítható és az ascites csökken, majd el is tűnhetik.

A májon belüli portális rendszer fokozatos obliterációja előbb-utóbb a totális portális véráramlás csökkenésére vezet. Csökken e néven a jobbszívbe folyó vér mennyisége is, ami megmagyarázhatja a cirrhotikus-betegeken oly gyakran észlelhető kis szívtámérókat és alacsony vérnyomást.

Érdekes a hypoalbuminaemia, az ascites és a Na-retentio összefüggésének a kérdése (akárcsak a nephrosishoz). A Na-retentio egyik oka bizonyára a csökkent periferiás effektív vértérfogat. De ez nem mindig található meg és így más tényezőkkel is számolnunk kell. Az alkoholos cirrhotikus betegnek renális Na-kiválasztása igen alacsony és ezért az ascites folyadék mennyisége a Na-bevitel arányában nő. De nemcsak a vizelet, hanem a verejték és a nyál Na-tartalma is igen erősen csökken: a zavar tehát nem tisztán és primár módon renális, hanem általános. Az extrém Na-retentio, úgy látszik, az állandó dehydratio ingerére vezethető vissza és megfelel annak, hogy a serum-Na szintje gyakran – még fokozott Na-bevitel mellett is – alacsony. Ez a mellékvesék szerepére utal és valóban *Luetscher* fokozott mennyiségben talált só-corticoidokat, *Bongiovanni–Eisenmenger* ezenkívül csökkent 17-keztosteroidkiürülést ilyen betegek vizeletében. Sömgelonásra a corticoidkiválasztás nő. A Na-retentio eleinte védekező jellegű és pótolja a hasüregbe veszített nagymennyiségű Na-ot, de túlzott volta káros a cirrhotikus alkoholos típusában és meggátolja, hogy más úton, pl. albuminnal eredményt érjünk el (*Ricketts–Eichelberger–Kirsner*).

A másik tényező, amelyre újabban terelődött a figyelem, a máj nyirokrendszerében beálló változás. Normális kutyán a májnyirok a hilusban fekvő nyirokerekben át – néhány nyirokcsomón keresztül – a cisterna chyli-be, egy része azonban (a máj felső felszínéről) a diaphragmát átfúrva, közvetlenül a ductus thoracicusba ürül. Feltételezhető, de nem bizonyított, hogy ha több nyirok termelődik a mában, mint amennyit eltávolítani képes, a nyirok egy része kiléphet a nyirokerekből és a hasüregben halmozódik fel. Ilyen excessív nyiroktermelés várható, ha a máj vénás kiürülése gátolt (*Bolton–Barnard*). Ilyenkor a májhilusban valóban erősen tágult nyirokerek válnak láthatókká, számos apró tokalatti nyirokér is hatalmasan megduzzad (*McKee*) és a nyirokáramlás az eredetinek 30-szorosára is emelkedhetik (*Gray*). Az ascitesfolyadék,

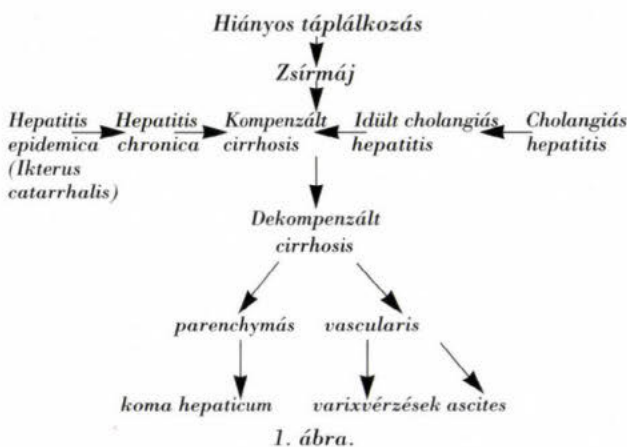
májnyirok és bélnyirok összehasonlítása az ascites és májnyirok hasonlóságát mutatja (tiszta, halványsárga, fehérjeteralma magas és elektroforetikusán a plasmához hasonló a képe). Persze, a májnyirok ürülését a hasüregbe még senki sem tudta ad oculos demonstrálni.

A léptumor jelentősége nem egészen tisztázott. Keletkezésében két tényezőt ismerünk el: egy mechanikus (portális hypertensio) és egy toxikus (a pusztuló májsejtekből?), ami a lépben a reticulumsejtek hyperplasiájára vezet.

A vascularis dekompenzáció rendszeresen megelőzi a parenchymás dekompenzáció súlyosabb alakjait. Veszélyei: a nagy fehérjevesztés (a franciák »anémie séreuse«-e), a fertőzésekkel szemben csökken ellenállás, a parenchymás elégtelenség bekövetkezéteként siettetése. Veszélyeire elegendő fényt vet az a körülmény, hogy eseteinkben az ascites fellépése és az exitus közti átlagos élettartam mindössze 14 hónapot tett ki.

Am magában a vascularis dekompenzációban is rejlenek veszélyek. A hepatofugális kollaterálisok túltelítődhetnek és megrepedhetnek: e szempontból legnagyobb jelentőségük van a nyelőcső- és gyomorvénák tágulatának. A vérzés masszív és 40–50%-ban halálos kimenetű. Kifejlődnek elváltozások a kollaterálisok révén a vena portaival összeköttetésbe kerülő egyéb szervekben, így a tüdőben és vesékben is. A hasfali vénák kitérülése (a »caput Medusae«) a könyvekben sokkal gyakoribb, mint az életben. A mélyen fekvő, közvetlenül nem látható portocavalis anastomosisok kitérülése jellemzi az ú. n. *Baumgartner*-cirrhotist.

A májcirrhosis vázolt lefolyását az 1. sz. ábra mutatja.



Látszik, hogy torkollanak a különböző kezdeti kórképek a cirrhosis végállomásában. Ennek a lefolyása különböző a kompenzált állapot időtartama és a kétfajta dekompenzáció kifejlődésének menete szerint (a cirrhotikusban elpusztuló kétharmada hal meg parenchymás elégtelenségben és egyharmada vérzésben). A kezeletlen cirrhotikus beteg kilátásai kedvezőtlenek, kezelés nélkül a cirrhotikus halálos kimenetű betegség és átlagos tartama 22 hó.

A májcirrhosis prognosisa a betegség megértésében és gyógyításában bekövetkezett haladás ellenére is ma még kedvezőtlen. A már kifejlődött fibrosis eltüntetésére nincs »csodafegyver«-ünk. Annyit mégis általában elismernek, hogy a betegség egyes esetekben gyógyulhat. A három, illetve öt évvel a tünetek megjelenése után élők száma kétségtelenül megnőtt. 1. a halálokok azonban a hosszabb ideig élők és a rövid lefolyású esetek csoportjában (1. lenn); 2. biopsziás vizsgálatok (*Patek*) azt mutatják, hogy a szövettani kép évekig tartó klinikai javulás ellenére sem változik meg. Úgy látszik tehát, hogy a kezelés csak a betegség kóreltani következményeit állítja vagy szünteti meg, anélkül azonban, hogy az alapul szolgáló strukturális elváltozások is lényegesen befolyásolná. Ez alól csak az alkoholisták heveny zsírmája kivétel,

mely szövettanilag is, funkcionális szempontból is meggyógyulhat, ha az alkoholfogyasztás végleg abbamarad (Dérer-Hrubisko, Volwiler-Jones-Mallony).

Az aetiológiai szempontok alapján a prognosira vonatkozólag a következő általánosításokat merném tenni: a fiatalkori, tisztán nutritionális eredetű cirrhosis kedvező prognosissal. Mérgek (CCl₄, As) esetén hasonló a helyzet. Az alkoholista prognosisa függ az alkoholizmus tartalmától, valamint a beteg korától és tápláltsági fokától. Syphilis és cirrhosis együttes előfordulása esetén a prognos sokszor feltűnően jó. A hepatitis epidemica talaján kifejlődő cirrhosis prognosistát még nem ismerjük eléggé: az eddigi tapasztalatok arra utalnak, hogy a betegség – gyorsan vagy lassan – könyörtelen lefolyású és a terápiával szemben refraktár. Ugyanez áll tapasztalatunk szerint a cholangitises cirrhosisra.

A cirrhosisbetegek halálokait a 3. sz. táblázat tüneti fel.

Mint említettük, ezekben a terápiá haladása sem hozott változást. Így Patek 1949-es adatai szerint 124 modern elvek szerint kezelt esetben haematemesis 33, vérzéshalál 17%-ban volt. A régi adatok: 27, ill. 26%.

Az egyes eset prognosissának megítélésében a következő tapasztalatok érvényesülhetnek: elsősorban a betegség szaka fontos (praecirrhosis – kompenzált cirrhosis – dekompenzált cirrhosis). A máj megnagyobbodása élénk regenerációnak: jó parenchymás kompenzációnak szokott a jele lenni. Vascularis dekompenzáció fellépte a prognosist – annak veszélyei miatt – súlyosbítja. Még súlyosabb a helyzet, ha a parenchymás dekompenzáció jelei válnak kimutathatókká: vérzések, idegrendszeri tünetek gyors végre szoktak mutatni. Különösen rossz jel sárgaság és ascites együttes jelenléte. Komolyan értékelendő a májcirrhosisra »felrakódó« hevenyfertőzések vagy toxikus behatások (alkohol)! Varixok kifejlődése rossz jel. Fontos egyéb szervek állapota is, elsősorban a szívé, veséké és tüdőké. Rossz prognosztikus jel végül higanyos diureticumok hatásának ismételt kimaradása.

Ma már a májcirrhosis *prophylaxisát* is másképp látjuk, mint régebben, amikor az csak a májat érő ártalmak befolyásos kiiktatására szorított. Ma – legalább is zsirinfiltráció talaján kifejlődő – cirrhosis kifejlődését sok esetben meg tudnók gátolni, ha abban minél korábban: lehetőleg a tünetmentes vagy még inkább: praecirrhosis-szakban avatkozhatnánk be helyes módon.

A prophylaxis terén két tennivalónk van: 1. a heveny szakban a betegség gondos és aktív kezelése: a teljes gyógyításra való törekvés (minden akut hepatitist potentialis cirrhosisnak kell tekintenünk!) és 2. a betegség korai diagnosisa.

Ami az első feladatot illeti, ez az akut – epidemiás vagy cholangitises – hepatitises beteg kellő ideig való fektetéséből, a betegség utáni szakban az ártalmak távoltartásából és gyakori ellenőrzésből áll. A cholangitisek esetében a legfontosabb annak az elvnek érvényesítése, hogy amiképp a heveny pyelitis mindig pyelonephritis, a cholangitis mindig cholangiohepatitis: a cirrhosis távoli lehetőségével.

A korai diagnostika még kiépítésre vár. Egyelőre e téren a következőket vegyük fontolóra: nem elég tudnunk, hogy a be-

teg alkoholt iszik. Sokkal fontosabb kideríteni, mennyit és mit eszik mellette: a rosszul táplálkozók = cirrhosisjelöltek vagy már cirrhosisbetegek. Már tárgyaltuk a chronikus májbetegségek tüneteit. Sajnos, ezek nem kórjelzők, de bizonyos, hogy az az orvos, aki *gondol* a lehetőségre, hamarabb fogja a cirrhosist felismerni. A physikalis vizsgálat is ad támpontokat, a máj vagy a lép ismeretlen okú megnagyobbodására, időnkénti enyhe sárgaság, látható kollaterálisok vezethetnek a helyes diagnosira. A capillaris törékenység fokozott volta (*Whitsett-Snell*), a csillagnaevusok vagy palmaris és plantaris erythema (»májtenyér«, »májtalp«) is lehet az első jel. A funkciós próbák még kifejlesztésre várnak: egyelőre nincs jelentős szerepük a korai diagnosztikában. Májbopsiát is csak »cirrhosis-tudatos« orvos fog korai szakban végeztetni.

Az experimentális cirrhosis-kutatás gyakorlati értékű eredményei ellenére is a már kifejlődött betegség gyógyításának határai vannak és végleges gyógyulást, anatómiai restitúciót nem remélhetünk. Therápiánk *funkcionális* és arra törekszik, hogy a kompenzáció szakát minél hosszabb időre nyújtsa meg. Ezt a következő utakon tudjuk ma elérni: 1. a *májra ártalmas tényezők kiiktatása* (alkoholfogyasztás eltiltása, foglalkozási ártalmak kiküszöbölése, fertőzések elleni védekezés, de gondos elkerülése minden »insultus«-nak is, mint aminők a túlzott kifáradás, gyógyszerabusus (barbiturát, sulfamidok), felesleges műtétek (foghúzás, aranyérműtét), érzéstelenítés stb.). Ez utóbbiakra nézve érdemesnek tartjuk megemlíteni *Zamchek*nek és munkatársainak vizsgálatait, akik nem-májbetegeken megejtett laparotomiák után végzett májbopsiával kimutatták, hogy műtétek után kifejezett akut gyulladásoz elváltozások keletkeznek a májban. *Dent* fokozott aminosavkiválasztást észlelt műtétek után; 2. a *májparenchyma működésének helyreállítására és fenntartására való törekvés*; 3. *intra- és extrahepatikus új vérpályák létesítésének elősegítése*.

Most kezdenek végül kibontakozni a *jövő* therápiájának körvonalai: az *intracelluláris biochemiai zavar közvetlen befolyásolására való igyekezet*.

A májcirrhosis therápiájának vannak belgyógyászati és vannak sebészeti eszközei. Előbbi a parenchymás, utóbbi a vascularis dekompenzáció gyógyításában áll előtérben:

Bizonyos általános szempontokat belgyógyásznak és sebésznek egyformán figyelembe kell vennie: így azt, hogy a súlyosabb májbeteg feltétlenül ágyba való. Ezt rendszeren maga a beteg is kívánja. Újabb vizsgálatok ennek (*Culbertson* és *munkatársai*) némi élettani alapját is szolgáltatják, amikor kimutatták, hogy a májon átfolyó vér mennyisége csökken (= vasoconstrictio a splanchnicus területén), ha a vizsgált egyént fekvő helyzetből álló helyzetbe hozzuk. Persze, kérdés, hogy a magát izomerejével függőleges helyzetbe hozó emberre átvihetők-e ezek az eredmények.

A betegeket állandó felügyelet alatt – célszerűen: kórházban – kell tartani: ágyából kiesett betegen magam láttam halálos végű koma bekövetkeztét. Ezek a betegek mentálisan zavarttá válhatnak és a hirtelen kezdet gyakran éppen az éjszakára esik. Obstipatio leküzdendő.

3. sz. táblázat. A cirrhosisbetegek halálocai %-ban

Összes esetek	Eppinger (1937)	Chapman (1931)	Hetényi (1931)	Ratnoff-Patek (1942)
	135	84	74	213
Májkoma	16	33	28	36
Vérzés	16	15	19	26
Heveny fertőzés	28	10	24	25
Tuberkulosis	10			
Szívbetegség	16	19	16	
Műtét után		7	2	
Egyéb	14	35	11	13

A belgyógyászati kezelés terén az étrend kérdésével foglalkozunk először. Lényegileg az állatkísérletek eredményeinek az ember gyógyításába való átviteléről van szó. Alapelveit a következőkben lehet összegezni: 1. a *fehérjék és a B-vitaminkomplexus* kellő mennyiségben jussanak a szervezetbe, mivel ezek a máj enzymbrendszereinek fennmaradásához feltétlenül szükségesek; 2. *kellő kalóriamennyiséget* adjunk, hogy a fehérjéket ne mint energiaszolgáltatókat vegye igénybe a szervezet, hanem a májsejtek fajlagos szükségleteinek kielégítésére; 3. *az életfaja és beviteli módja* ne legyen káros a betege.

Mindezekhez járul a vascularis dekompenzáció kezelésében az *étrend alacsony Na-tartalma*.

E követelményeknek legjobban az olyan étkezés felel meg, amely naponta kb. 3500 kalóriát és ezen belül 1,5–2 g pro kg fehérjét, magas – ezáltal fehérjét kímélő – szénhidrátmennyiséget (legalább 300 g-ot) és normális zsírmennyiséget tartalmaz. A zsírja névze *Patek-Post*, de mások is kimutatták, hogy a régen szabálynak tartott zsírmegvonás, amelynek következtében az étkek javarésze élvezhetelenné válik, felesleges, sőt helytelen és még napi 150 g-os zsírbevitel sem okoz számottevő zsírlerakódást a májban. Fontos, hogy az orvos győződjék meg arról, hogy a beteg valóban *teljesen* elfogyasztja-e ételét. Betegeknél, akik nem képesek szilárd táplálékot fogyasztani, különlegesen összeállított, duodenális szondán át bejuttatandó tápkeveréket állítottak össze.

Nehéz feladat előtt áll az orvos, ha vascularisan dekompenzált betegeinek magas fehérjebevittel egyidejűleg Naban szegény étrendet ír elő. Kétségtelen (*Faloon-Eisenmenger*), hogy az ilyen – napi 0,6 g-nál kevesebbet tartalmazó – étrend, ha szigorúan betartják, még egyébként »kezelhetetlen« ascites esetén is eredményes lehet és szükségtelemmé teszi a további paracentesiseket, de a nehézség éppen az így elkészített étel ízetlen voltában és ennek következtében a beteg hiányos kooperáló készségében van. Néha pedig – mint ahogy azt nemrégiben láttam – a Na egyéb forrásait (natrium bicarbonicumot) gyanútlanul fogyasztja a beteg. Az újabban ajánlott nátriumcserélő-gyanták alkalmazása segít ugyan e bajon, mert lehetővé teszi napi 2–3 g konyhasó bevitelét, de sajnos az igen rosszízű gyanta (napi 45 g) ugyancsak nem fokozza a beteg étvágyát (*Martz és munkatársai stb.*). Amellett e kezelésnek korlátai is vannak: 1 g gyanta 1 mEq Na-ot képes megkötni; napi 45, de még 60 g sem elegendő a normális étrendben levő 100–300 mEq lekötésére. Fenyeget az acidosis, a hypokalaemia veszélye is (*McHardy*). Mindezekért a kezelés ezen módja csak olyan esetekre korlátozandó, amelyekben másképp semmiféle módon nem érhető el eredmény.

Ha a beteg kellő mennyiségű táplálékot fogyaszt, nincs szükség az étkezésnek *aminosavakkal* való kiegészítésére. Olyan betegeknél, akik erre nem képesek, célszerű normális N-mérleg fenntartására naponta 300 cm³ 15%-os kevert aminosavakat tartalmazó oldatot fecskendezni intravénásan (*Fagin-Zinn és mások*).

Ugyanez áll a *lipotrop anyagoknak* annyira elterjedt alkalmazására is. A zsírmáj-szakban kétségkívül képesek a máj zsíros infiltrációjának visszafejlesztésére. Ez azonban – ha lassabban is – bő fehérjetartalmú étrenddel is elérhető. E szerekl a májcirrhosis kifejlődött szakában elérhető eredményeket nehéz értékelni (*Klatskin-Yesner*) és a vélemények általában nem kedvezők (*Best és munkatársai, Cayer-Cornatzer*). A magunk részéről – részben költséges voltuk miatt is – csak akkor adjuk őket – rendszeren napi 3 g methionin –, ha a beteg képtelen eleget enni. A könnyebben beszerezhető cholin napi adagja: 3–4 g.

Részben lipotrop tulajdonsága, részben detoxikáló hatása miatt súlyos esetekben nyers, vizes *májkivonatokat* is helyes adni. A franciák – mint opothériát – már a századforduló idején alkalmazták. *Labbynak és munkatársainak* feltűnést keltő jó eredményeit nemigen tudták megerősíteni, részben

az intravénásan adott nagy mennyiségek nem kívánatos mellékhatásai miatt.

Az intravénás *dextrose*-terápia, amely egyidőben uralgó planéta volt a májbetegségek kezelésének egén, majd csaknem teljesen kiszorult a használatból, ma ismét kezd előtérbe kerülni. Hyperglykaemia, mint ismeretes, elősegíti a glykogennek a májban való lerakódását és gátolja a glykoneogenesis, ami a megfelelő enzymbrendszereket pihenteti. Ennek eléréséhez nagy adagokra van szükség. Asciteses esetekben a kezdő adag az 50%-os oldatnak napi 100–200 cm³-e mindaddig, amíg a diuresis meg nem indult. Eztán 25%-os oldat 3–400 cm³-ét kell adni, majd ha a diuresis teljesen helyreáll, napi 3–4000 cm³ adható 10%-os oldatból (*Portis-Weinberg*). A hyperglykaemia előmozdítja a májsejtek regenerációját is (*Wakin-Mann*). Per os adott cukorral a szükséges extrém magas vércukorszint nem érhető el. Az egyidőben divatos *insulin*terápiát ma nem ajánljuk: részben, mert a máj cukorképző mechanizmusának pihentetése helyett annak működését indítja meg a vércukor csökkenése következtében, részben, mert a májban nem fokozza a cukoradás utáni glykogenlerakódást (*Soskin-Allweiss-Cohn*). Kivétel persze a cukorbeteg-cirrhosisos.

Általánosan elfogadott – de szolid alapjait még nélkülöző – elv, hogy az idült májbetegek étkezése vitaminokkal való kiegészítésre szorul. Vitaminhiány *manifest* tünetei ritkák. Elsősorban a B-komplexus jó hatását dicsérik (*Patek-Post, Ralli és munkatársai*), míg egyes B-vitaminok nagy adagjainak alkalmazása célszerűtlen (*György*). Így nikotinsav nagy adagjai túlterhelik a májbetegek metyláló képességét és ezért károsak (*Najjar-Hall-Deal*), illetve antilipotrop hatást fejtenek ki (*Handler-Dubin*). B₁-vitamin is bizonyos körülmények között elősegítheti a máj zsíros infiltrációját (*McHenry*).

A chronikus májbetegek vérének A- és D-vitaminszintje gyakran alacsony, de hypovitaminosis *manifest* tünetei ritkák és e vitaminok bevitelére nincs szükség. Ugyanez áll a C-vitaminra is. K-vitamint főleg akkor adunk, ha a vér protrombinszintje alacsonyabb a normálisnál, bár fokozott kapilláris törekenység esetén enélkül is adható. Az E-vitaminhoz az állatkísérletekben tanúsított védőhatása alapján fűzött reményeink nem teljesedtek be (*Himsworth, Sessions-Ingelfinger*).

Az egyes vitaminok ajánlható napi adagjai: A-vitamin 5000 E, B-komplexus 30–50 g szárított élesztő vagy 2–3 B-vitaminconcentratum-tabletta alakjában, C-vitamin 1000 E, K-vitamin 5–10 mg naponta (parenterálisan).

A vasculáris dekompenzáció gyógyításában világos, hogy az ascites eltávolítása *paracentesis* vagy *higanyos diureticum* útján nem sokat ér. Amire törekednünk kell, az a májparenchyma restaurációjára. *Ha ez sikerül, az ascites is el fog tűnni.*

Ezért ma a higanyos diureticumokat ritkábban alkalmazzuk, mint régen – és folytatólagosan csak akkor, ha kielégítő diuresist okoznak. A betegséget nem, csak egyik kellemetlen szubjektív következményét javítjuk vele. Ha Na-szegény étrenddel együtt írjuk elő, célszerű – az extrarenalis azotemia veszélyére gondolva – időnként a vérsavó Na-tartalmát meghatározni.

Ugyancsak az ascites elleni harcban fegyverünk: albuminok vagy vérnek intravénás fecskendezése. Sóban szegény emberi *albumin* használatát *Janeway és munkatársai* javasolták először és azóta már 8 éves tapasztalat van e módszerrel. Az esetek egy részében azonnali diuresis indul meg és az ascites fokozatosan eltűnik. Más esetekben a hatás lassan indul meg. Ismét másokban semmi eredmény nincs. Az alkalmazott adag: 25%-os oldat 100 cm³-e i. v. naponta egyszer vagy kétszer (az injekció tartama: 45 perc), a fenntartó adag 20–100 g hetenként egyszer (*Armstrong*). Mivel a serumalbumin jelentős része átmegey az ascitesfolyadékba, ennek megakadályozására célszerű előbb az ascitest lebocsátani és a ke-

zelés alatt Na-szegény étrendet alkalmazni. *Kunkel* az albumin intraperitoneális alkalmazása jó eredménnyel. Az i. v. albuminkezelés legjobban a nutritionális típusú cirrhosisban válik be. Mellékhatásai miatt – különösen szívbetegéknél – óvatosan használjuk. Alkalmazása ma – az elérhető eredmények bizonytalan volta miatt és mert az eljárás nem teljesen veszélytelen – erősen háttérbe szorult.

Vértransfuziót azzal a megfontolással szoktunk súlyosabb májbetegéinknek adni, hogy azzal a máj- (és agy-) sejtek esetleges hypoxiáját tudjuk orvosolni. Biztos adataink nincsenek arról, vajon ez a hypoxia valóban fennáll-e. Anemia, vérzések, shock kezelésében biztosan beválik: minél hamarabb és minél nagyobb mennyiségben kell adni!

Az eredetileg *Gallup* ajánlotta i. v. ascites-reinfuziókkal ma ismét több helyen kísérleteznek, egyes esetekben jó sikerrel. Lázas reakciók gyakoriak. *Caroli* kis hasvíz-mennyiségek rendszeres lebocsátását jobb eljárásnak tartja (1–2 naponként annyi bocsátandó le, amennyi az utolsó punkció óta újraképződött).

Néhány közlemény az *ACTH* és *cortison* hatását tanulmányozta idült májbetegéken. Egyes esetekben a vérplasma albuminszintjének emelkedését, a diuresis megindulását és a közérzet lényeges javulását észlelték. A hatás azonban csak addig tart, amíg e hormonokat – nagy-pharmakológiai adagokban – adjuk (*Cachera–Darnis*, *Bongiovanni–Blondheim–Eisenmenger*). Vascularis dekompenzáció előrehaladt eseteiben a betegség súlyosbodását, vérzéseket észlelték (*Bongiovanni–Eisenmenger* 7 esetéből 3-ban portathrombosis lépett fel!), ezért ilyenkor ellenjavalt az *ACTH*- vagy *cortison*-kezelés.

Mi az antibiotikumok szerepe a májcirrhosis kezelésében? Mivel fertőzések a beteg máját különösen súlyosan érintik, amiről a bemutatott halálozási statisztika tesz tanúságot, várható volt, hogy ilyeneknek antibiotikumok általi legyőzése elhárítja a – sokszor fatális kimenetelű – veszélyt és ezzel a beteg élettartamát hosszabbítja meg. Ez a reménység nagyjában be is vált, különösen a penicillinkezelésre vonatkozóan, amellyel elsősorban a májbetegék oly gyakori pneumococcusfertőzését lehet eredményesen leküzdés. Már az aureomycinről vagy a chloromycetrinről nem mondhatjuk ugyanezt. E szerek – huzamosabb alkalmazás esetén – akárhányszor súlyos és prolongált diarrhoeát okozhatnak és így csak akkor ajánlhatók, ha más antibiotikumok hatástalanoknak bizonyultak. Nem teljesült az a várakozás, amely egyes észleletekre támaszkodva azt vélte, hogy antibiotikumokkal magát a májcirrhosist is lehet kedvezően befolyásolni. *Shaffer* és munkatársai eseteik felében észlelték enyhébb, sokszor inkább csak subjektív javulást.

Súlyos májbetegék rendkívül érzékenyek hypnoticumok iránt, különösen a májelégtelenség szakában. Opiumot és származékait semmiképp se adjuk!

A *koma hepaticum* kezelésében a következőktől láttak jó eredményt: 1. bő kaloriabevitel (intraduodenálisan és parenterálisan), 2. B-vitaminkomplexus, 3. i. v. dextrose-infúziók (1–2 liter 10%-os oldat), 4. i. v. májinjectiók, 5. proteinhydrolysatumok i. v. (napi 1 liter), 6. friss vér transfúziója és O_2 belélegeztetés a szöveti hypoxia leküzdésére, 7. analepticumok, 8. antibiotikumok (penicillin, aureomycin), 9. cortison (12 óránként 500 mg a fulmináns esetekben). Életről-halálról lévén szó, lehetőleg valamennyi eljárást alkalmazzuk, éspe dig minél előbb: lehetőleg még a praekoma szakában! Különös figyelem volna *Shaffer*nek és munkatársainak közlése alapján az aureomycinre fordítandó: adagja eleinte 8 óránként 75–100 mg parenterálisan, majd a javulás beállta után 250 mg per os 4 óránként.

A vascularis kompenzáció és dekompenzáció folyamán fennálló portális hypertonia megszüntetésére számos sebészi eljárást dolgoztak ki. Ezek ismertetése előtt talán helyes leszögeznünk, hogy ezek a májban a cirrhosis folyamán lezaj-

ló és progresszív természetű folyamatokat: tehát az alapbetegséget nem képesek gyógyítani, de még feltartani sem. Amit tőlük várhatunk, az a betegség egyik káros és veszélyes következményének mechanikai korrekciója. A helyzet hasonló ahhoz, ami a szerzett szívbeteg müteteinél áll fenn. Nem kétes azonban, hogy a sebészi korrekció a panaszokat javíthatja, az élettartamot hosszabbíthatja.

A sebészi beavatkozások egy része a vena portaen keresztülhaladó vérmennyiség csökkentésére törekszik. Ilyenek a lépkiirtás, a részleges bélkiirtás (enterektomia), amelyek a vena portaeba jutó vér mennyiségét kevesbítik, de a gyakorlatban bebizonyulóan: elégtelen mértékben. E műtéteket ma nem végzik: legfeljebb hypersplenismus vagy lépvenathrombosis esetén a splenektomiát. Ide tartozik továbbá az arteria hepatica communis lekötése, amelyet *Rienhoff* végzett először 1951-ben. A lekötés a coeliacalis tengely közelében történik, ami a kollaterális pótlást lehetővé teszi. E műtéttel még nincs elegendő tapasztalatunk, de az esetek jó részében jó eredménnyel járt (*Leger–Albot–Oudot–Zerolo*). Állatkísérletben, ha az állat mütétje penicillin-velemlében (*Markowitz–Rappaport–Scott*) történt, az állat – nyilván az anaerob baktériumok növekedésének gátlása révén – életben marad és kollaterális keringés fejlődik ki a diaphragma felől jövő erek és az intrahepatikus arteriák közt. Egyesek az art. splenica egyidejű lekötését is ajánlják (*Berman*). További tapasztalatokra van szükség ezzel a technikailag aránylag könnyen keresztülvihető műtéttel.

Az art. hepatica communis lekötése a portális keringést részben az arteriális nyomás int rahepatikusán való kiesése, részben a vénákat összenyomó májregeneratumok keletkezésének gátlása révén javítja.

A leglogikusabb műtétnak az látszik, amely a portális és cava-rendszer közt létesített anastomosissal lehetővé teszi, hogy a portarendszer megrekedt vére a máj megkerülésével az általános keringésbe juthasson. A legrégebb ilyen eljárás a *Talma*-mütét. Jobbak az eredmények a v. portae és a v. cava közötti közvetlen összeköttetés létesítésével (*Whipple, Blake-more–Lord*). Ez két módon végezhető, ú. m. a) – esetleg a lép kiirtása után – a vena lienalisnak a bal vesevénába való szájaztatásával, vagy b) közvetlen portocavalis anastomosis (*Eck-fistula*) készítésével. Az eredmények összehasonlíthatatlanul jobbak, ha a portális hypertensio nem cirrhosis, hanem májonkívüli akadály (congestiv splenomegalia) következménye. Részletek tekintetében utalok *Szabónak* és *Littmannak* nemrégén megjelent magyarnyelvű ismertetésére. Az igazi javallat a vérzés veszélye, tehát nagy varixok jelenléte, jóval kevésbé az ascites! Ennek megfelel *Walker* azon lelete, amely szerint a vérzések betegek átlagos portális nyomása: 360, az asciteseké csupán 230 mm H_2O . *Blakemore* 79 operáltjából 16 halt meg postoperative (20%), 12 később (6 hó–4 év) (15%), 38 – 1 évnél régebben operált – beteg közül 25 teljesen, 11 mérsékeltlen van jól (bár mind aktív és dolgozik!), kettőnek ulcus duodenije van. A májfunkciók 2%-ban változatlanok. Ascites egy esetben sem keletkezett. Az átlagos portális nyomás mütét előtt 400, utána 200 mm H_2O .

Minden sikerük ellenére ma még nehezen javuljuk e műtéteket az ascites gyógyítására. Ami pedig a vérzések elleni küzdelmet illeti, itt a nehézség abban áll, hogy míg nem vézett, korai esetekben a halálozás 20% körül van, a késői – már vézett – esetekben 80%-ot is elérhet.

A sebészi kezelés harmadik típusa az ascites elvezetésére és felszívására irányul. A paracentesis hosszú és fárasztó művelet és a folyadék esetleges i. v. reinfuziója is körülményes. Mint eredménytelen kísérleteket megemlítjük a vena saphena beszájaztatását a hasüregbe, ami által az ascitesfolyadék a vena femoralison át felszívódik, valamint a vesemedencének a peritonumba szájaztatása nephrektomia után,

hogy az ascites folyadékot a hólyagba vezessék le. Ismerjük *Lükő* eljárását, az ascites drainálását a subkutan hasfali szövetekbe helyezett üvegorsó segítségével, amely eljárást néhány év előtt amerikai szerzők »újra felfedezték«. Az eljárás egyszerű, az elgondolás kitűnő, de az eredmény a cső eldugulása következtében – rendszeren csak átmeneti.

Aktív hepatitis idején mindeme műtétek ellenjavaltak!

A *nyelöcsővarixvézések* gyógyítására több módszert dolgoztak ki. Egy azonnal alkalmazandó és néha életmentő eljárás az ágy lábvégének 30–40 cm-rel való megemlése (*Lorant*), ami a tágult vénákban az áramlási sebességet fokozza és ezzel a falra nehezedő oldalmomást csökkenti. A vérzés csillapítására a nyelvcső tamponálása kívülről felfújható ballonnal is sokszor beválik. Az alkalmazandó nyomás: 25–30 mm Hg. A vértést thrombin bevezetésével is csillapíthatjuk. A vézések megelőzésére egyesek (*Moersch*) sklerotizáló oldatot fecskendeznek be nyelvcsőtükrön keresztül. Mások műtéteket végeznek. Ilyenek: a splenektómia, az omentopexia, a gyomor koszorús vénáinak lekötése, az említett újabb shuntműtétek. Kétségsbeesett esetekben a nyelvcső alsó részének és a gyomor kardiális részének resectióját is elvégezték.

*

Kétségtelen, hogy az újabb therapiás eljárások: főleg a diéta módosítás, a cirrhosisbeteg élettartamát meghosszabbították. Öt (!) év után a diétával kezelték 30, a nem kezelték 7%-a van életben. Ha a cirrhosis tanában még sok is az eldöntetlen kérdés, a homály helyenként már szakadozik.

*

Ezzel referatuumom végére értem. Ha összefoglaljuk az elmondottakat, a haladás nagy. Nagy: kísérleti vonalon, jelentős: klinikai vonalon. Ezekből kiemelném: a »kutatás és klinikum termékeny szövetségét«, a kórkép statikus szemléletét felváltó dinamikus szemléletet, egyes májbetegségek »praecirrhosis«-jellegének megállapítását és annak felismerését, hogy a máj betegsége: morbus totius substantiae, az egész test betegsége. Szeretném, ha referatuumommal sikerült volna ezt szemléltetni és ezt a szemléletet elterjeszteni. A belorvosok – klinikusok, gyakorló orvosok, kutatók egyaránt – eddig is jelentős érdemeket szereztek a májcirrhosis tanának kiépítésében.

Összefoglalás.

1. A májcirrhosis aetiológiájában két tényezőnek van fontossága, ú. m. egyszeri masszív vagy ismétlődő heveny májártalomnak és a zsírmájnak. A májártalmak közül ma leggyakoribbnak a vírusfertőzés látszik, míg a zsírmáj hiányos táplálkozás következménye.

2. Alkoholos májcirrhosis csak azokon az egyéneken fejlődik ki, akik az alkoholfogyasztás miatt rendszertelenül esznek és kevés fehérjét fogyasztanak.

3. A postnekrotikus hegesedés és a diffúz májfibrosis szétválasztása klinikai szempontból egyelőre nem bír különösebb jelentőséggel.

4. A májcirrhosis lefolyásában a következő szakok különböztethetők meg: a) heveny májfertőzés (hepatitis epidemica, cholangio-hepatitis, »ikterus catarrhalis«) → a májcirrhosis kompenzált szak → parenchymás vagy vascularis (esetleg vegyes) dekompenzáció; b) hiányos táplálkozás → zsírmáj → a májcirrhosis kompenzált szak → a májcirrhosis dekompenzációs szak. A máj heveny fertőzéseit és a hiányos táplálkozást joggal nevezhetjük praecirrhosisos állapotoknak, a chronikussá vált hepatitist, illetve a zsírmájat pedig a májcirrhosis első szakának.

5. A májcirrhosis korai diagnosztikája további kiépítésre szorul.

6. Érdekes párhuzamosság észlelhető az idült glomerulonephritis (»nephrocirrhosis«) és a májcirrhosis között.

7. A májcirrhosis prognosisa a betegség megértésében és gyógyításában bekövetkezett haladás ellenére is ma még kedvezőtlen. Gyógyulást egyelőre csak a hiányos táplálkozás talaján fejlődő májcirrhosis kezdeti szakában (zsírmáj) tudunk elérni.

8. A már kifejlődő májcirrhosis therapiája: funkcionális és a kompenzáció szakának minél hosszabb időre való megnyújtását igyekszik elérni. A belgyógyászati kezelés fő eszköze: a fehérjékben gazdag és natriumban szegény étrend. Ezt kiegészíthetik: lipotrop anyagok, i. v. dextrose, vértransfusio, antibiotikumok, rendszeres, kis paracentesisek. A vascularis decompensatio mechanikus-sebészis korrekcióját célzó eljárások még további fejlesztésre szorulnak.

IRODALOM: Ahrens és munkatársai: *Medicine* 29, 299. 1950. – Alwartz: *Gastroenterology* 16, 2964. 1950. – Armstrong: *Am. J. Med.* 4, 390. 1948. – Ashwort: *Proc. soc. exp. biol.* 66, 382. 1947. – Baggenstoss–Stauffer: *Gastroenterology* 22, 157. 1952. – Baló: *Kórhoncztan* II. kötet. 1951. – Barclay–Cooke: *Lancet*, 1945. 458. – Baumgartner: *Arbeiten*. Wien. 1, 1. 1891. – Benda–Rissel–Thaler: *D. Arch. kl. Med.* 197, 477. 1950. – Berk–Shay: *JAMA* 148, 109. 1952. – Berman: *Hozzászólás. Arch. Surg.* 62, 810. 1951. – Best és munkatársai: *Br. med. J.* 1949. 1001. – Best és munkatársai: *Gastroenterology* 20, 375. 1952. – Bjorneboe és munkatársai: *Acta med. Scand.* 136, 287. 1950. – Bjorneboe–Raaschou: *Acta med. Scand. Suppl.* 234. 1949. – Bjorneboe és munkatársai: *Acta med. Scand.* 141, 249. 1952. – Blakemore–Iord: *Ann. Surg.* 122, 476. 1945. – Blakemore: *Southern Surgeon* 16, 386. 1950. – Bockus: *Gastroenterology* III. kötet. Philadelphia, 1949. – Bollman–Mann: *Ann. int. med.* 5, 699, 1931. – Bolton–Barnard: *J. Path. Bact* 34, 701. 1931. – Bongiovanni–Blondem–Eisenmenger: *J. cl. inv.* 29, 798. 1950. – Bongiovanni–Eisenmenger: *J. cl. inv.* 11, 152. 1951. – Bouchard: *Revue méd.* 1902, 22. – Bradley: *Josiah Macy Foundation*, 1947. – Cachera–Darnis: *Sem. Hop. Paris*, 1951. 43. – Caroli–Paraf–Schwartzmann: *Traitements nouveaux de l'aesile cirrhotique*. Paris, 1952. – Cayer–Cornatzer: *Gastroenterology* 20, 385. 1952. – Cayer: *Arch. int. med.* 80, 644. 1947. – Chabrol: *Nouvelles eudes sur la pathologie du foie Paris*, 1945. – Chabrol: *La pénielline en pathologie hépatique*. Paris, 1949. – Chabrol: *Sem. des Hop.* 1952. 2775. – Chapman–Snell–Rowen'ree: *JAMA* 97, 237. 1931. Connor: *JAMA* 112, 387. 1939. – Connor: *Quart. J. Stud. in alcohol* 1, 95. 1940. – Culbertson és munkatársai: *J. clin. inv.* 30, 305. 1951. – Dent–Walshe: *Liver diseasesymposium* (Ciba) 1951. 22. – Dérier–Hrubisko: *Schw. med. Wschr.* 1948. 4, 86. – Dible: *Br. med. J.* 1951. 833. – Drill: *Pharm. Rev.*, 1952. Vol. 4. – Eisenmenger és munkatársai: *J. lab. cl. med.* 34, 1029. 1949. – Eisenmenger: *Ann. int. med.* 37, 261. 1952. – Fagin–Zinn: *J. lab. cl. med.* 27, 1400. 1941. – Falson és munkatársai: *J. cil. inv.* 28, 595. 1949. – Fiessinger–Brodin: *Presse méd.* 1924. 121. – Fiessinger, idévez Eppinger: *Die Leberkrankheiten*. 623. o. 1937. Fleming–Snell: *Am. J. dig. dis.* 1947. – Franke: *Z. kl. Med.* 148, 92. 1951. – Franklín–Bean–Hardin: *Am. J. med. sc.* 219. 589. 1950. – Frerichs: *Krankheiten der Leber*. Berlin. 1860. – Gallup: *L'autothérapie ascétique* Thèse, Paris, 1911. – G'ynn–Himsworth–Lindau: *Br. J. exp. Path.* 29, 1. 1948. – Gray: *Ann. roy. coll. surg. England*, 8, 354. 1951. – Grindlay–Mann–Bollman: *Arch. Surg.* 62, 806. 1951. – György–Goldblatt: *J. exp. med.* 70, 185. 1939. – György: *Am. J. clin. path.* 14, 67, 1944. – György: *Med. Clin. North Am.* 1949. 1657. – Hall–Shao–Chien Sun: *Cancer* 4, 131. 1951. – Handler–Dubin: *J. Nutrition*, 31, 141. 1946. – Hardikar–Rao: *J. Indian M. A.* 13, 1. 1943. – Harrel–McBryde: *Am. J. dis. child.* 59, 1301. 1940. – Hetényi: *Magy. Belorv. Égy.* 1931. – Himsworth: *The liver and its diseases*. Oxford, 1950. – Himsworth–Glynn: *Clin. Sci.* 5, 93 és 133. 1944. – Hoffbauer: *Liver. Ann. Rev. Phys.* 1949. 83. – Howard: *Arch. int. med.* 80, 1. 1947. – Ianevay és munkatársai: *J. clin. inv.* 23, 465. 1944. – Iolliffe–Jellinek: *Alcohol addiction and chronic alcoholism*. New. Hawen, 1942. – Josselin de Jong: *Referátum a geographiai pathologiai társaság I. ülésén*. 1932. – Klatskin–Yesner: *J. clin. inv.* 28, 723. 1949. – Kunkel és munkatársai: *Am. int. med.* 27, 202. 1947. – Kunkel: *Ann. int. med.* 32, 433. 1950. – Labby és munkatársai: *JAMA*. 133, 1181. 1947. – Leger és munkatársai: *Presse méd.* 1952, 176 és 590. – Lepper: *Arch. int. med.* 88, 271. 1951. – Leyden: *Beitr. zur Path. des Icterus*. Berlin, 1866. – Lichtman: *Diseases of the liver*. Philadelphia, 1942. – Lilienfeld–Korns: *Am. J. Hygiene*, 52, 65. 1950. – Lillie és munkatársai: *Pub. Health Rep.* 57, 502, 1942. – Linton: 7. *Májkonferen-*

cia. New York, 1948. – *Lorant*: Gastroenterology, 1950, 716. – *Lükő*: Orvosi Hetilap 1931, 562. – *Mailkina*: Szov. med. 1951, 11, 21. – *Mann-Magath*: Am. J. Phys. 65, 403. 1923. – *Markowitz-Rappaport-Scott*: Am. J. dig. dis. 16, 344. 1949. – *Martin*: Br. J. exp. path. 30, 231. 1949. – *Martz és munkatársai*: J. lab. cl. med. 36, 962. 1950. – *McHardy és munkatársai*: South. med. J. 1952, 636. – *McHenny*: Physiol. 89, 287, 1937. – *McIndoe*: Arch. Path. 5, 23. 1928. – *McKee és munkatársai*: Surg. Gynec. Obst. 89, 1. 1949. – *McKee és munkatársai*: J. exp. med. 91, 115. 1950. – *Moersch*: JAMA. 135, 764. 1947. – *Murphy és munkatársai*: New England J. med. 1948, 605. – *Najjar-Hall-Deal*: Bull. Johns. Hopk. Hosp. 76, 83. 1945. – *Nelson-Welt*: J. clin. inv. 31, 392. 1952. – *Opie-Alford*: JAMA, 62, 895. 1914. – *Patek-Post*: J. CLIN. INV. 20, 481. 1941. – *Patek*: J. Mt. Sinai Hosp. 14, 1. 1947. – *Pattison*: Arch. Surg. 58, 590. 1940. – *Portis-Weinberg*: JAMA. 149, 1265. 1952. – *Rachmilewitz*: Gastroenterology 1951, 530. – *Ralli és munkatársai*: J. clin. inv. 24, 316. 1945. – *Ralli és munkatársai*: Medicine 28, 301. 1949. – *Rao*: Ind. J. med. res. 21, 389. 1933. – *Ratnoff-Patek*: Medicine, 21, 207. 1942. – *Ricketts és munkatársai*: Gastroenterology 1950, 414. – *Ricketts*: Gastroenterology 1951, 523. – *Ricketts és munkatársai*: J. Clin. inv. 30, 1157. 1951. – *Rokitansky*: Handb. der path. Anat. Wien, 1842. – *Rousselot-Thompson*: Proc. soc. exp. biol. med. 40, 705. 1939. – *Rousselot*: Surgery 8, 34. 1940. – *Rienhoff*: Bull.

Johns Hopk. Hosp. 88, 368. 1951. – *Schüpbach*: Schw. med. Wschr. 1943, 119. – *Sengstaken-Balkemore*: Ann. Surg. 131, 781. 1950. – *Sessions-Ingelfinger*: Medical Clin. North. Am. 35, 1441. 1951. – *Shaffer és munkatársai*: Am. J. med. scie. 220, 1. 1950. – *Sivó-Egedy-Erdős*: Z. ges. exp. Med. 84, 459. 1932. – *Snell*: Quart. Bull. 21, 101. 1947. – *Snell*: Wisc. med. J. 1948, 1. – *Snell*: Proc. 36th Med. Meeting, American Life Convention, 1948. – *Soskin-Allweiss-Cohn*: Am. J. Phys. 190, 155. 1934. – *Stauffer*: South Dakota J. med. pharm. 1951. – *Strehter*: D. Arch. klin. Med. 193, 582. 1948. – *Symmers*: J. South Carolina med. ass. 46. 1950. – *Szabó-Littmann*: Magyar Belorv. Arch. 1952, 118. – *Tarejev*: Szovj. Med. 1948, 24. – *Thompson-Hilferty*: Med. Clinics North Am. 1949, 1685. – *Volviler és munkatársai*: Gastroenterology 11, 164. 1948. – *Volviler és munkatársai*: Gastroenterology 14, 40. 1950. – *Volviler és munkatársai*: Mayo Proc. 25, 31. 1950. – *Wakin-Mann*: Arch. Path. 33, 199. 1946. – *Walker*: Lancet, 1952, 729. – *Walshe*: Quart. J. med. 20, 421. 1951. – *Watson*: Ann. int. med. 31, 405. 1949. – *Watson*, hozzászólás: Liver diseases symposium, London, 1951. – *Weichselbaum*: Quart. J. exp. Phys. 25, 363. 1935. – *Whipple*: Am. J. med. scie. 199, 216. 1940. – *Whipple*: Ann. Surg. 122, 449. 1945. – *Whitesell-Snell*: JAMA. 140, 1071. 1949. – *Wilson*: Liver. Ann. Rev. Phys. 1951, 133. – *Yang*: Nat. med. J. China. 14, 195. 1928. – *Zamchek-Chalmers-Davidson*: Am. J. Med. 7, 409. 1949.

Kommentár

A nagyemlékű belgyógyász professzor a kor ismeretanyagát magas szinten dolgozta fel referátumában. Az utóbbi 50 év rohamos tudományos és technikai fejlődése számos megállapítását érintetlenül hagyta, másokat gyökeresen megváltoztatott.

Az oltásos sárgaság és hepatitis epidemica fogalmát a hepatitisvírusok egyes formáinak elnevezésével jelölt hepatitisek váltották fel. A cikkben említett hepatitis epidemica ma az A-vírus-hepatitis, az oltásos sárgaság a B- és C-vírus-hepatitis. A krónikus hepatitisek némenklatúrája az évtizedek során többször változott. Ma didaktikus szempontból elsősorban a folyamat aktivitásának fokával jellemzik ezt a kórképet. Érdekes, hogy a szerző a hiányos táplálkozásnak milyen nagy jelentőséget tulajdonított a krónikus májlaesiok kialakulásában, ugyanakkor az alkohol szerepét alárendeltnek találta. Sajnos az eltelet időszakban egyre inkább bebizonyosodott az alkoholos eredetű májcirrhosis jelentősége, különösen Magyarországon.

A cirrhosis patomechanizmusa a referátum keletkezésének idején még meglehetősen tisztázatlan volt. Időközben tisztázódott az ovális, ill. az Ito-sejtek szerepe a kötőszöveti sövények képződésében.

A biliaris cirrhosisok némenklatúrája is változott,

és pedig megkülönböztetünk primer és szekunder formát, mely utóbbi felel meg a cikkben jelzett infekzív eredetű kórképnek. A gyermekkori hepatitisek nagy része nyilván hepatitis A volt. Ennek immunológiai vonatkozásai nem igazolódtak. Ugyanakkor óriási jelentősége van az akkoriban még nem ismert hepatitis B elleni vakcinációnak.

A referátumban említett laboratóriumi vizsgálatokat a korszerű májfunctió tesztek váltották fel.

A cirrhosis parenchymás és vascularis decompensációjára vonatkozó klasszikus leírás ma is érvényes és helytálló. Hasonlóan helytálló a megelőzés szorgalmazása. Természetesen a vírusdiagnosztika és védőoltás birtokában ma már ténylegesen lehetőség nyílik a prevencióra.

Előremutató volt a májbiopszia jelentőségének hangsúlyozása. Azóta a májbiopszia a diagnosztika szerves részévé vált. A terápiát illetően a referátumban ismertetett sebészi eljárások ma is alkalmazásra kerülnek. A májátültetés lehetősége 50 éve még fel sem merült.

A belgyógyászati terápia terén több gyógyeljárás (ioncserélő gyanták, higanyos diuretikumok) ma már nem használatos, a mineralocorticoidok a referátumban még nem kerültek említésre. A helyes összetételű étrend természetesen ma is elengedhetetlen a májcirrhosisban szenvedő betegek gyógykezelésében.

Szende Béla dr.

„A kétségbeesés nagy ösztönzés a tisztességes halálra.”

Curtius Rufus

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szabó 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 hatásfokkal 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

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 mérgezők okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris 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: 6300 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Dávid Károly (1942–2002)



Szomorú kötelességemnek teszek eleget, amikor munkatársaim nevében is megemlékezem főnökömről, tanítómesteremről, atyai barátomról, a magyar hepatológia kiemelkedő alakjáról, dr. Dávid Károlyról.

1942. augusztus 26-án született Budapesten. Értelmiségi családban nőtt fel, ahogy sokszor emlegette, mindkét ágról örökölt „művészi géneket” is; édesapja Kossuth-díjas építészmérnök, sok egyéb mellett a Népstadion (ma Puskás Ferenc Stadion) tervezője, édesanyja művészi szinten zongorázott, nagybátyja, Dávid Gyula Kossuth-díjas zeneszerző volt.

A József Attila Gimnáziumban érettségizett 1960-ban, egyetemi tanulmányait a Budapesti Orvostudományi Egyetemen végezte. 1967-től haláláig dolgozott első és egyetlen munkahelyén, a Belügyminisztérium Kórházának I. Belgyógyászati Osztályán, 1972-ben belgyógyászat szakvizsgát tett, 1985-ben osztályvezetőnek nevezték ki.

Számos hazai és nemzetközi tudományos társasági tagsága mellett a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, a Belügyminisztérium Központi Kórház és Intézményei Regionális Kutató-tudományi Bizottsága elnöke, a Magyar Tudományos Akadémia Gasztroenterológiai és Hepatológiai Kutatásokkal Foglalkozó Szakbizottságának tagja, az ETT Igazságügyi Bizottságának referense volt. Éveken át elnöke volt a Belügyminisztérium Tudományos Orvosi Bizottságának, aktív tagja volt Intézményünk Kórházi Tudományos Tanácsának.

Az 1970-es évek eleje óta foglalkozott májbetegségekkel, ezen belül is elsősorban az idült májbeteg-

ségek vírusetiológiájával. Magyarországon elsők között vizsgálta a hepatitis B-vírus-fertőzés előfordulását és patogenetikai szerepét idült májbetegségekben. Munkásságáért egyebek mellett az Orvosi Hetilap Markusovszky-díját (1983), illetve az orvostudomány kandidátusa címet (1983), majd címzetes egyetemi docensi kinevezést (1991) kapott. Nevéhez fűződik az idült B-hepatitisek interferonkezelésének magyarországi bevezetése. Pár dr. és munkacsoportjával egyidőben először vizsgálta Magyarországon, nagy beteganyagban a hepatitis delta-vírus-fertőzés előfordulását. Az osztályán működő – a Szent László Kórház után az ország második legnagyobb beteganyagával rendelkező – Hepatológiai Centrum vezetőjeként az idült B-, C- és D-vírushepatitisek diagnosztikájában és kezelésében végzett munkássága kiemelkedő volt. Elhivatottságára jellemző, hogy sikeresen megszervezte a HBsAg és anti-HCV szeropozitivitás miatt kiszűrt véradók és családtagjaik Hepatológiai Szakrendelésünkön történő átvizsgálását, és igen sokat tett e rendszer országos bevezetéséért is. Nevéhez fűződik a drogfogyasztók hepatitis-vírus-fertőzöttségének első magyarországi prospektív vizsgálata.

Közlet két évtizeden át nagy odaadással foglalkozott oktatással is, részt vett az orvostanhallgatók képzésében, vizsgáztatásában, a szakorvosképzésben és -továbbképzésben, valamint az aspiránsok, majd a Ph.D. hallgatók vizsgáztatásában.

Kiemelkedő gyógyító, oktató és tudományos tevékenysége mellett munkahelyi vezetőként, „főnökként” is kiváló volt. Önzetlenül segítette – csúnya, de ma divatos szóval jól menedzselte – beosztottjait. Szakmai vezetésével osztályán kandidátusi értekezés készült (1995), munkatársai két alkalommal nyerték el a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Magyar Imre-díját (1994, 1997), s ez nem egyetemen működő munkacsoporttól eddig még példa nélküli. Az általa nevelt generáció az ő irányításával számos további tudományos elismerést is szerzett (Az év legjobb gasztroenterológiai tárgyú, magyar nyelven megjelent közleménye 1992, Orvosi Hetilap Markusovszky-díj 1993, Paracelsus-díj 1997).

Általános belgyógyászati osztály vezetőjeként igyekezett az egész belgyógyászatot magas szinten művelni, és ezt munkatársaitól is megkövetelte. Tudta és megtanította nekünk, hogy mindig a beteg érdeke az elsődleges, és hogy „mindig a betegnek van igaza”. Mindent el kell követnünk a beteg érdekében, de fel kell ismerni, hogy hol van képességeink és lehetőségeink határa, és ilyenkor nem szabad

halogatni a megfelelő szakkonziliárius segítségének igénybevételét. Mind Intézményünkön belül, mind külső intézetekben dolgozó kollégákkal kiváló munka- és emberi kapcsolatot alakított ki, s ezt soha nem habozott betegeink érdekében használni. Széles látókörű vezető volt, aki nem csak saját szakterületét preferálta.

Segítette a belgyógyászat más területei iránt érdeklődő beosztottjainak tanulását, fejlődését és tudományos munkásságát is. Irányításával egy-egy kollégánk endokrinológiai, illetve allergológiai és klinikai immunológiai szakvizsgát tett. Megszervezte az osztályon jelenleg is működő endokrinológiai és allergológiai szakrendelést. Útmutatásával és segítségével az osztályon készült allergológiai tárgyú munka pályadíjat nyert, endokrinológiai munkánk eredményeiről kollégánknak az Endokrinológiai Világkongresszuson számolhatott be.

Széles érdeklődési köre, az átlagosnál jóval nagyobb műveltsége, embersége példa volt munkatársai számára. A komolyzene különböző területeiről

éppúgy sokat tanulhattunk tőle, mint ahogy más művészeti ágakról és történelmi eseményekről, de sporttörténelmi ismeretei is imponálóak voltak. Osztályán mindenkor elsődlegesnek tekintette – és eredményesen meg is valósította – a jó, kollegiális és baráti légkört. Erőfeszítései eredményességét bizonyítja, hogy a jelenlegi orvosi kar közel 20 éve dolgozik együtt, és korábbi munkatársaink is gyakran visszalátogatnak tapasztalatszerésre vagy baráti beszélgetésre.

Élete utolsó két évében már betegségével küzdött; mint a legtöbb orvos, nem volt „jó beteg”. Kollégái segítségét csak késve – talán túl későn – fogadta el. Hatalmas akaraterővel – amíg ereje engedte – bejárt dolgozni, és jelenléte sokat jelentett nekünk. Utolsó hónapjaiban már csak a teste volt közöttünk, halálát mégis alig tudjuk tudomásul venni.

Emlékét megőrizzük, szellemi örökségét legjobb tudásunk szerint szeretnénk tovább vinni.

Horváth Gábor dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A *Bacillus cereus* csoport genom-szerkezete és evolúciója. Kolstő, A. B., Lerectus, D. és Mock, M.: Cur. Top. Microbiol. Immunol., 2002, 264, 95-108.

A mintegy 65 speciést tartalmazó *Bacillus* genus három speciese – a *B. cereus*, *B. anthracis* és a *B. thuringiensis* patogén, és bár a teljes genom szekvenálása még folyamatban van, közben úgy vélik, hogy egyetlen speciést alkotnak, eltéréseik csak a hordozott plasmidokra vezethető vissza.

A *B. cereus* fontos ételmérgező emetikus toxinja és egy vagy több enterotoxinja következtében. E toxingéneket plazmid hordozza. Opportunista patogén szemfertőzések tekintetében; esetenként ez oly súlyos formában jelentkezik, hogy vaksághoz vezethet. Gyakran izolálható azonban mint élelmiszer-szennyező (tej, hús, tojás, rizs, burgonya, zöldségek és gyümölcsök). Az ételmérgezés 1–12 órával a szennyezett élelmiszer elfogyasztása után hasi fájdalom, hányás és diarrhoea tüneteivel jelentkezik. Miután spórái magas fokban hőrezisztensek, vegetatív alakja gyakran erősen hidegtűrő – nehéz ellene a védekezés.

A *B. anthracis* nem motilis, nem haemolyzáló, de tokos – a potenciálisan letális anthrax kórokozója. Ma Ázsiában, Afrikában, Dél-Amerikában endémiás, sőt hiperendémiás helyek vannak. Ismerete több, mint 2000 évre nyúlik vissza, és Európában a 17. és 19. század között enormis veszteségeket okozott a háziállatok állományában.

A letalitáshoz vezető gének két plazmidon lokalizálódnak. A pX01 jelzésű plazmid hordozza a toxingéneket (*pagA*, *lef*, *cya*). Az általuk kódolt proteinek: protektív antigén (PA), letális faktor (LF) és ödémfaktor (EF) egyenként nem toxikusak, de Pa + LF és PA + EF konjugált formában ún. bináris toxinokat képeznek, melyekben a receptorhoz kötő B-domaint a PA képezi, míg a toxikusan aktív A-domaint az LF, ill. EF. A PA + LF látszik a fontosabbnak – mutagenézissel hatástalanított LF a viru-

lenciát 1/1000-re redukálja, míg a PA + EF kombináció csak 1/10-ére. A toxingének egy 45 kb régióban, inszerciós szekvenciákkal körülveve helyezkednek el – jelezve, hogy későbbi evolúciós „szerzeményei” a plazmidnak. A pX01 plazmid spontán vesztését még nem észlelték, de a plazmid hordoz még olyan géneket, melyek szolgálhatták a transzfert és vesztést egyaránt. Hordoz még a plazmid egy *gerX* jelzésű germinációs gént (miután toxinokat csak a vegetatív alakok termelnek, a gyors germináció alapvető a patogenezisben).

A másik plazmid a pX02 jelzést kapta, és ez hordozza a gamma-kötésű D-glutaminsav polimer tokot (Tomcsik, majd Ivánovics és Brückner), ennek strukturális génjeit (*capB*, C, A). A tok fontos, esszenciális virulenciafaktor antiphagocytar hatása következtében (Preis, 1907), továbbá, miután lineáris polimer monoton epitópiséméltődéssel, igen gyengén immunogén. (A PA nevét onnan kapta, hogy erősen immunogén, protektív immunitást vált ki.)

A csoport harmadik tagja, a *B. thuringiensis* a legismertebb rovarpatogén species. Jellegzetessége, hogy a sporulatio során insectidok kristályos protoxinokat termel, melyek a spórákhoz kötődnek. A rovarlárvák lúgos pH-jú középbelében e protoxinok aktiválódnak és előlik a lárvákat.

Több, mint 60 variánsa ismert eltérő rovarspecificitással (*lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera*). Így óriási jelentősége van a mezőgazdaságban, de az epidemiológiában is. Az *israelensis* variánsa specifikusan a fontos humán fertőzések vektorainak (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex* fajok) lárváit öli el.

E toxinok három családba tartoznak: Cry, Cyt és Vip proteinek. A Cry proteinek családjá 200 tagot számlál, melyeket 32 osztályba sorolnak, és kevesebb, mint 45%-os szekvencia-homológiát mutatnak. A Cry toxinok a lárvá középbelének epithelsejtjein porusokat képeznek, majd e sejtek lízise következik be. A Cyt toxinok citolitikusak, és potens szinergisztikus hatással támogatják a Cry toxinokat. E két toxincsoport génjei egy plazmidon lokalizálódnak. A Vip toxinok nem akkumulálódnak kristályok formájában, hanem szecernálódnak, s fogékony ízeltlábúakban a

bél paralysisét, károsodását okozzák. Génjeinek lokalizációja nem ismert.

Természetesen e három species kromoszomális génjei is szerepet játszanak a patogenitásban. Nem utolsósorban a germinációért felelős *gerY* gén, de termelnek ATP-analóg RNS-polimeráz-inhibítort és enzimeket, mint foszfolipázok, proteázok, kollagenáz és haemolysin. Ezen utóbbiak regulátora a *plcR* gén. Úgy vélik a *B. anthracis plcR* génje mutációt szenvedett, ezért nem termel a *B. anthracis* foszfolipázt és haemolysint, bár ezeknek strukturális génjeit hordozza.

Kétyi Iván dr.

A *Legionella* specieseinek genom-szerkezete és evolúciója. Heuner, K., Steinert, M., Marre, R. és Hacker, J.: Cur. Top. Microbiol. Immunol., 2002, 264/1, 61-78.

Eddig mintegy 42 speciést és 65 szerocsoportot írtak le a *Legionella* genusba tartozó Gram-negatív, nem spórák, csillós baktériumok körében. Emberről eddig 19 speciést izoláltak, de a kóros folyamatok zöméből a *L. pneumophila*. Kérdéses, hogy létezhet-e extracellulárisan, t. i. eddig csak mint protozoonok parazitáit ismertük fel. kísérletileg 16 amoeba és 2 ciliata protozoonról igazolták a *Legionella*-hordozást.

Igen gyakori természetes vizekben, de itt csíraszámja igen alacsony (kb. 10 csíra/liter), ezzel szemben mesterséges melegvíz-rendszerekben csíraszámja elérheti a 10⁶/l értéket. Terjedését emberről emberre nem észlelték, a terjedés amoeba Legionellák tömegét tartalmazó vesiculáival, aeroszol formájában történik. Fontos az aeroszol kialakulása, a lebegő részecskék akár 1 km távolságra is szóródhatnak.

Amoebákban a *Legionella* felszíne megváltozik, emelkedik rezisztenciája antibiotikumokkal és kémiai biocidokkal szemben, és ezzel együtt humán macrophag invazivitása is. (Invaziója végbemegy alveolaris epithelsejtben is). Aktiválódnak továbbá stationer fázisban lévő, nem tenyészhető mikrobák.

A genom 3,9 megabázis nagyságú, 38%-os CG aránnyal. Azonos gének többsége, melyek az intracelluláris szaporodás szolgálatában állanak, többségükben azonosak a protozoonokban

és az emberi macrophagokban. Ilyen a *mip* gén által kódolt homopolimer Mip-protein, míg egy 24 kDa felszíni protein emlős macrophagokban fontosabb. Kimutattak egy, a *Pseudomonas aeruginosa pil*-operon analógot, mely egy II-es típusú szekréciós rendszernek felel meg, ill. egy *pilE* analóg gént, ez kódolja a *Legionella* adhéziós funkcióért felelős hosszú fimbriáit. Találtak továbbá ferri-ion akvirálásért felelős aerobactin analóg siderophor gént, ferri-ionok asszimilációjában fontos operont, csillógeneket, infektivitáért felelős *ligA* gént. Többet fogunk megtudni, ha a folyamatban lévő teljes genom szekvenálás befejeződik. Meg kell említeni egy ún. patogenitási szigetet (CG%-a eltér, 44%-os), mely a genetikailag közel álló *Coxiella burnetii* hasonló szerveződésével analóg, de az utóbbiban egy plazmid hordozza. A *Legionella* egyetlen plazmidja biztosan igazolt: 36 MDa nagyságú és UV-rezisztenciáért felelős, mely fontos lehet természetesen vizekben.

[Ref.: Nálunk is szaporodik a legionellosisok száma, nyilván összefüggésben a légkondicionálás terjedésével. Bár egyedi esetek számaival, vagy akár zuhannyal is kapcsolatosak lehetnek, járványos fellépés nagyobb rendszerekhez kötött. Például 1999-ben Hollandiában egy virágkiállítás látogatói között 188 esetet regisztráltak, 11%-os letalitással, az ausztráliai Melbourne akváriumával kapcsolatban 119 esetet (3,4%-os letalitás) 2000-ben, és 2001-ben, június 6. és július 16. között egy spanyol városban (Murcia, 360 000 lakos) 745 *Legionella* okozta pneumonia fordult elő, de csak egy eset volt fatális végű. Ezen utóbbi járvány során a fertőzés forrása egy városközpontban fekvő szálloda, ill. annak hűtőtornyai voltak, a megbetegedések a környező utcák lakói, ill. járókelői között fordultak elő.

A letalitásbeli különbségek a diagnózis felállításának idejéből és a diagnózis előtt alkalmazott antibiotikumokból adódnak. Hollandiában az utóbbi penicillin volt, mely nem hat a *L. pneumophila*-ra, a másik két járvány esetén elsődlegesen makrolidokat alkalmazták.]

Kétyi Iván dr.

Fágok és más mobil virulenciaelemek Gram-pozitív patogéneken. 1. Lysogen konverzió. Gentry-Weeks, C., Coburn, P. S. és Gilmore, M. S.: Cur. Top. Microbiol. Immunol., 2002, 264/2, 71-94.

Corynebacterium diphtheriae esetében a corynephag-béta hordozza a diphtheria toxin strukturális génjét a kapcsolódási situsához (*attP*) közel elhelyezkedve. Feltehetően az ősfág e gént ismeretlen donortól transzdukciónal

szerezte, erre utal, hogy a toxin kifejeződése független a fág ciklusától. Regulációja kromoszomális.

A *Streptococcus pyogenes* genomja 10%-ban fág, vagy más mobil elemek szekvenciáiból áll. Az erythrogen toxin A és C, valamint a hialuronidáz enzim felelős konverziós eredetű. A szuperantigén jellegű erythrogen toxin génjét egy T12 jelzésű fág hordozza. A filogenezis során diverzifikálódott törzsekben a gén (*speA*) négy allélját ismerték fel. Mint ismeretes, e toxin felelős a scarlatináért és a toxikus shock szindróma-szerű kórképet. Egy törzsben tandem elhelyezkedésben találtak az erythrogen C toxin génjét (*speC*), egy nukleáz, a sztreptodornáz és az MF mitogén faktor génjét – így ezt patogenitási szigetként (PAI) tekinthetjük. Egy másik feltételezett PAI egy kis, 6 kb szekvencia, mely az M és M-szerű proteinek *mga* regulátor génjét hordozza. Ugyancsak lysogen konverziós eredetű a hialuronidáz két génje (*hylP* és *hylP2*).

A *Staphylococcus aureus* több virulenciafaktora is lysogen konverziós eredetű, mint az enterotoxin A és E (az utóbbi génjét egy defektív fág hordozza), a staphylokináz, a leukocidin és az exfoliatív toxin A is. E specibus nem ritka a kettős, sőt tripla lysogenisatio és conversio sem. Az enterotoxin A génje és a staphylokináz génje egy fág genomjában foglal helyet. A toxikus shock szindróma toxin (TSST-1) génje (*tst*) viszont egy mobil PAI-ban (SAP11,12) foglal helyet, de a mobil PAI szóródásában fágok vesznek részt. Két fág is ismert, hogy képes e toxingént excizióra bírni.

Legutóbb a methicillinrezisztencia génjéről mutatták ki, hogy egy 52 kb méretű szekvencia hordozza, melyet „Staphylococcus cassette chromosómának” (SCCmec) neveztek el. A rezisztencia gén mellett az SCC hordoz még két rekombinázt gént (*cerA,B*), melyek pontos excizióját végzik és végül cirkuláris, szabad DNS-é alakítják. Az SCC hordoz még egy plazmidot (pUB110), mely kanamycin-, tobramycin-, bleomycinrezisztenciát kódol egy TN 554 jelzésű transposon mellé, mely viszont erythromycin- és spectinomycinrezisztencia géneket hordoz.

Kétyi Iván dr.

Ritka kórképek

Anaemia és alacsony növés. Strunk, T. és mtsai (Dept. of Paediat., Univ. of Lübeck Med. School, 23538 Lübeck, Németország): Lancet, 2002, 360, 460.

Érdekes esetismertetésben a lübecki szerzők egy 11 éves kislány anaemiáját és növekedésben való visszamaradását fejtik meg differenciáldiagnosztikai lehetőségeik felsorolásával.

A gyermek nem befolyásolható anaemiával került intézetükbe, előzetesen már hosszú hónapokon keresztül kapott orvosától per os vaskészítményeket. Röviddel korábban diagnosztizálták növekedésbeli visszamaradottságát. Ezt megelőzően néhány hónappal visszatérő fejfájások és melegintoleranciás epizódok jelentkeztek. Az előzményekben szerepelt még időszakos kézduzzadás és a lábakon petechiák, valamint hatéves korában proteinuria és glycosuria, amelyet anaphylaxiás purpurával magyaráztak. Akkoriban részletesebb vizsgálatok nem történtek és említett későbbi eredménytelen vaskezelésen kívül. Felvételekor a sápadt leánygyermek korához képest 7,5 cm-rel való növekedésbeli visszamaradását észlelték és lépmegnagyobbodást találtak.

A részletes vizsgálatok normocytás, normochrom anaemiát fedtek fel a vasanyagcsere kimutatható zavara és haemolysisre utaló jelek, valamint B₁₂-vitamin- és folsavhiány nélkül. A vesefunkciót jelentősen beszűkültnek találták, proteinuriája is kifejezett volt, valamint a glycosuria is. A kép így *Fanconi szindrómára* volt jellegzetes. E mellett latens hypothyreosis, hypocalcaemiát és emelkedett alkalis foszfatáz szintet találtak, ezek másodlagos hyperparathyreosisra utaltak. A fejfájás hátterében sem személetesi elváltozást, sem hypertensív vascularis eltéréseket nem találtak. Részletes vizsgálattal viszont a corneán és a conjunctiván kristályos depositumokat találtak, amelyek cystinosisra utaltak. Ezt a feltevést a csontvelő vizsgálata is alátámasztotta, melyben histiocytákat és kristályokat észleltek. A cystinosis autoszomalis recesszív módon öröklődő megbetegedés, és beleillik a Fanconi-szindrómába, a leány minden tünete ezt alátámasztotta. A legkönnyebb diagnosztizálási mód a réslámpás személetesi vizsgálat, a gyógykezelés során át cysteamin adásából áll, ezt azonban rendkívül korai szakban kell kezdeni, lehetőleg a már említett számos szervi károsodás előtt. A korai diagnózis perdöntő jelentőségű.

Iványi János dr.

Post partum diagnosztizált retroperitonealis óriássejtes angiomyolipoma együttes nyirokcsomó-folyamattal. Ganzera, S. és mtsai (Chirurgische Klinik Medizinische

Klinik, Klinik für Radiologische Diagnostik, Pathologisches Inst., Mönchengladbach, Elisabeth-Krankenhaus Rheydt, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2002, 127, 1463-1466.

Az angiomyolipomák jóindulatú daganatok, az alábbi három komponenssel: vérerek, simaizomsejtek és adipocyták. Nagyon ritkán fordulnak elő 0,07–0,3%-os incidenciával, sokszor véletlenül ismerik fel a vesékben. Mivel azonban vegyes mesenchymális eredetűek, extrarenálisan is előfordulhatnak, amit azonban később ismertetünk.

A 30 éves primipara a 39. héten normális fiúgyermeket szült. Tonsillectomiától eltekintve anamnézise negatív. Szülése előtt végzett laboratóriumi vizsgálatok eltérést nem mutattak. A terhesség alatt szövődeményt nem észleltek, viszont 9,3 kg-ot hízott. Szülése után néhány nappal azt vette észre, hogy haskőrfogata nem kisebbedett. Ultrahangvizsgálat és CT egy nagy kiterjedésű jobb oldali retroperitoneális tumort derített ki.

Vizsgálatakor a has jobb oldalában fájdalommentesen fixált rezisztenciát tapintottak. Az ekkor végzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei a következők: szérumvas 15 µg/dl, LDH 936 E/l, CRP 15,8 mg/dl, szabad T₃ 1,88 pg/ml. A CEA, AFP, CA-19-9 és CA-125 tumormarkerek negatívak.

Spirál-CT-vel a hasban a jobb veséből kiinduló, a környezettől élesen elhatárolt, zsírtartalmú, jól vascularizált terime derült ki, ami cranálisan a májkapu magasságától az uterusig terjedt, és a környéki hasi szerveket félretolta. Nagyobb nyirokcsomók nem látszóttak. Legelőször malignus elváltozás, többek között retroperitoneális sarcoma, ill. nephroblastoma vetődött fel, de nem lehetett hormondependens embrionális tumort, így hamartómát sem kizárni. Az MRI szerint elsősorban zsírtartalmú tumorról lehetett szó, számos septummal. Az intraarterialis DSA-vizsgálat alapján a jobb vese hilusából kiinduló érdús retroperitoneális folyamat vetődött fel. Iv. pyelographiával kiderült, hogy a jobb ureter egészen a 4. ágyékcsigolyáig van eltolva.

A beteget meg kellett operálni, és ekkor derült ki a jobb veséből kiinduló, 27 × 19 × 10 cm-es tumor, amit a vesével együtt eltávolítottak. A praecavalis és aorta melletti nagyobb nyirokcsomókat exstirpálták. A műtét zavartalan lefolyású volt, a 10. posztoperatív napon a beteget hazaengedték. Egy év múlva végzett képalkotó diagnosztika nem talált recidívát.

A 3,25 kg-os resectió készítményben számos adipocyta volt észlelhető

világos citoplazmájú, egyforma méretű orsósejtekkel. A proliferációs ráta átlagosan 1–2%. A konvencionális szövettani vizsgálat angiomyolipoma gyanúját vetette fel. Immunhisztokémiailag a következő három sejtkomponenst mutatták ki: aktin, endoglin és S-100 protein. A nyirokcsomókban hasonló elváltozások látszóttak, melyek szerint egyértelmű volt, hogy angiomyolipomáról van szó.

A kórfolyamat leginkább solitaer, elsősorban nőkben fordul elő. Ritkábban a májában, az uterusban és a retroperitoneumban is előfordulhat. Klinikai tüneteket ritkán okoznak, ha kisméretűek, viszont nagy kiterjedés esetében az elváltozások különfélék. Nagyfokú erezettség miatt vérzés is előfordulhat. Diagnosztikájában az UH-vizsgálaton kívül a CT és az MRI szolgáltat fontos adatokat. Differenciáldiagnosztikailag liposarcoma és nephroblastoma jön szóba.

Egzakt preoperatív biopsziás diagnosztika nagy tumoroknál nehéz, és csak speciális hisztopatológiai vizsgálatokkal lehet biztosan felismerni.

A terápia nagy tumoroknál műtét, ha lehetséges a szerv megtartásával, akut vérzés esetén alternatív lehetőségként artériás embolisatio végezhető, melynek során a daganat megkisebbedik. A prognózis nagyon jó, a nyirokcsomókra ritkán terjed. Hogy mennyiben malignus azt ellentétesen ítélik meg, mert olyan esetet is közöltek, amikor a beteg meghalt. Az is vitatott, hogy sarcomába transzformálódik vagy a kettő együttesen keletkezik. A legtöbb szakembernek az a véleménye, hogy a nyirokcsomófolyamat inkább multicentricitás, mint metastasis következménye. Adjuváns kemo-, ill. radioterapiát nem javasolnak.

Mivel a terhesség késői fázisában nő nagyra, fel kell vetni a hormondependenciát is. Az esetek 25%-ában az ösztrogén és/vagy progeszterontükör valóban emelkedett.

Az esetnek az az egyik tanulsága, hogy bizonytalan eredetű retroperitoneális tumoroknál angiomyolipomára is kell gondolni.

Bán András dr.

Szív- és érsebészet

Az angiotenzinkonvertáló enzim inszerciós és deléciós polimorfizmusa és a koszorúér-restenosis: 16 tanulmány metaanalízise. Bonnici, F., Keavney, B., Collins, R. és mtsa (University of Cambridge, Insti-

tute of Public Health, Cambridge CB2 2SR, Anglia [Dr. J. Danesh]): BMJ, 2002, 325, 517-520.

A koszorúér-betegség, intervenciója (PTCA) utáni restenosis mintegy 50%-ban fordul elő. Ez jelenti a beavatkozás fő korlátját, ami stentimplantáció alkalmazásával 20% alá csökkenthető. Annak ellenére, hogy megfelelő bizonyítékok nincsenek arra vonatkozóan, hogy genetikai faktorok is szerepet játszhatnak a restenosis kialakulásában, számos tanulmányban vizsgálták bizonyos polimorfizmusukat, amelyek a restenosis-sal kapcsolatban állhatnak.

Ahogy az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inszerciós vagy deléciós (I/D) polimorfizmusa szorosan összefügg a plazma és a sejtek angiotenzinkonvertáló enzim koncentrációjával, így ez a lehetőség is szóbajön a restenosisok kialakulásában. Felmerült az a lehetőség is, hogy a PTCA utáni restenosisok incidenciája kissé magasabb lehet azon betegek körében, akiknél ACE DD genotípus áll fenn (ami magasabb plazma-ACE-szinttel jár együtt), de az eddig publikált megfigyelések ebből a szempontból nem egyértelműek. A szerzők a releváns irodalmi közlemények metaanalízise alapján próbálnak bizonyítékot szolgáltatni az ACE gén inszerciós vagy deléciós polimorfizmusa és a PTCA utáni restenosis kockázata közötti összefüggésre. A metaanalízis a 2001. július előtti tanulmányokat foglalta magában, amelyek ezen genotípusú betegekről számoltak be a PTCA utáni koszorúér-restenosis kockázatával összefüggésben stentbeültetés-el vagy anélkül.

A közleményeket számítógépes kutatás alapján válogatták ki (Medline, Embase, PubMed, Web of Science). A nem angol nyelvű közleményeket lefordították, tömörítették földrajzi hely, faj, esetszámok és kontrollok száma, a beavatkozások természetete, a restenosisok definíciója, inszerciós és deléciós genotípus gyakorisága, genetikai vizsgálati módszerek, életkor és követési időtartam szerint.

A 16 elemzett tanulmány 4631 beteget foglalt magában, akik körében PTCA történt. A releváns közlemények közül 11-ben stentbeültetést nem végeztek (2535 beteg), öt közleményben stentimplantáció is történt a PTCA során (2096 beteg). Összesen 1683 esetben (átlagos életkor 60 év) következett be restenosis az átlagosan 5,5 hónapos utánkövetés során. Az adatok elemzésekor azt találták, hogy az összetett esélyhányados (odds ratio) a DD genotípus esetében 1,23

volt (99% CI [1,03; 1,46]) restenosis bekövetkezésére. Nem találtak szignifikáns heterogenitást a stentbeültetéssel járó coronariaintervenció és a stentelés nélküli beavatkozások között [kombinált esélyhányados (OR) a DD genotípusra vonatkozóan 1,17 illetve 1,27 volt, $p = 0,6$].

Amikor a tanulmányokat a betegek száma szerint csoportosították, az összetett esélyhányados a DD genotípusúak körében a restenosis szempontjából 1,94 (99% CI [1,39; 1,46]) volt a 100-nál kevesebb betegszámú 11 tanulmányánál, 133 (99% CI [0,92; 1,93]) volt a 100–200-as betegszámú három tanulmány elemzésekor, és 0,92 (99% CI [0,72; 1,18]) a 200-nál több beteget magában foglaló két nagyobb tanulmány során (trend $p = 0,02$). Hasonló eredményt kaptak, amikor a restenosis esélyhányadosát a D allél előfordulása szempontjából számolták a három csoportban (1,74; 1,00 és 0,98). Abban az esetben, amikor a tanulmányokat genotípusmeghatározási módszerek szempontjából csoportosították, szignifikánsan nagyobb esélyhányadost találtak azokban a tanulmányokban, amelyekben a vizsgálatot végzők nem ismerték a koszorúér-betegség súlyosságát (kombinált esélyhányados a DD genotípus szerint 1,87 versus 1,02; $p = 0,002$), és azokban a tanulmányokban, ahol nem alkalmaztak ismételt polimeráz láncreakció (PCR) alapuló vizsgálatot az ACE ID heterozigoták és a DD homozigoták genetikai tipizálási hibájának csökkentése céljából (OR: 1,55 versus 1,13, $p = 0,03$).

A szerzők következtetése, hogy nagyobb, szigorúbban kivitelezett tanulmányokkal való összehasonlítás alapján gyengébb az összefüggés az ACE gén DD genotípusa és a restenosis előfordulása között. A publikációs vagy a detektálási torzítás arteficiális összefüggést eredményezhet, amilyen legalább olyan mértékben lehet számítani, mint a komplex betegségekben előforduló polimorfizmusokra. Ezek alapján megállapítják, hogy a manapság szokásosnál nagyobb betegszámú és még szigorúbban kivitelezett genetikai epidemiológiai tanulmányok szükségesek a felmerülő kérdések tisztázása céljából.

Mit tudunk eddig erről a témáról?

1. A restenosis PTCA után lényegesen csökkent a beavatkozás sikerességét.

2. Az ACE gén inszerció vagy deleció polimorfizmusa a restenosis kialakulásában fontos tényezőként szerepel.

Mit ad a jelen tanulmány az eddigiekhez?

1. Gyengébb összefüggés van az ACE gén DD genotípusa és a restenosis között a nagyobb és szigorúbban elvégzett vizsgálatokban, mint más tanulmányokban.

2. Publikációs vagy detektálási torzítás, vagy mindkettő eredményezhet arteficiális összefüggést legalább olyan mértékben, mint az várható a komplex betegségekben észlelhető gyakori polimorfizmusok esetében.

Orosz István dr.

Az arteria dorsalis pedis aneurysmája. Esetismertetés. Taylor, D. T. és mtsai (Mansour A. 2160 South First Ave., Maywood, IL 60153, USA): *J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2002, 36, 241-245.

Az arteria dorsalis pedis aneurysmája rendkívül ritka, a jelen közlemény szerzői által áttekintett irodalom mindössze 20 esetet ismert. Az első leírás 1851-ből származik, tehát közel 150 év alatt került sor a mindössze 20 eset közlésére. A kiváltó okokat tekintve atheroscleroticus degeneratio, infekció (gombás), tárgulat vagy falgyengülés (pseudoaneurysma) lehet az okozó. Ez utóbbit penetráló trauma, sebészi beavatkozás, intravénás drogabusus, ortopédiai kényelmetlenségek, bokaficam okozhatja. Mindezek hangsúlyozása azért szükséges, mert az aneurysmák többségét a pseudoaneurysmák teszik ki.

A szerzők betege 60 éves férfi volt, aki 1 évvel korábban vette észre, hogy a jobb lábfejen lágymassa alakul ki, amelyik lassan növekszik és járásában a cipő nyomása miatt egyre inkább akadályozza. 30 évvel korábban szenvedett el ugyanezen a lábon fracturát. 2 éve ismert 2-es típusú diabeteese, hypercholesterinaemiája, jobb oldali cerebrovascularis insultus utáni halálkárosodása, benignus prostatahypertrophiája és hypertóniája.

Vizsgálattal a jobb lábháton 1,5 cm-es lágymassát lehetett találni, amelyik fixált volt, nem volt érzékeny, rugalmas és pulzáló jellegű volt. A vizsgálatok során ebbe a masszába bele is pütyögtek, a fecskendő megtelt élénkpiros vérrrel és háttérpulzációt észleltek. Az arteriogram az arteria dorsalis pedis aneurysmáját mutatta ki, az arteria tibialis posterior elzáródásával, a vérellátást az arteria tibialis anterior biztosította. A tervezett műtét előtt színes duplex scan vizsgálatot is végeztek.

A műtét általános érzéstelenítésben történt, az aneurysmazsákot megnyitották és eltávolították, a sebet vénás folttal fedték. A mikroszkópos

vizsgálat gyulladással eredetre utalt. A későbbi ellenőrző vizsgálatok jó vértáramlást mutattak. A beteg teljesen panaszmentes volt a 11 hónappal később történt ellenőrzés során.

Iványi János dr.

Diabetes mellitus a coronariasebészetben. Lauruschkat, A. H. és Enker, J. (Klinik für Herz-, Thorax- und Gefasschirurgie, Herzzentrum Lahr/Baden, Németország): *DMW*, 2002, 127, 381.

A szerzők a diabetes mellitus hatását vizsgálták coronariasebészeti betegek esetében. Németországban a diabetes prevalenciája 4–5%-os. A diabetes krónikus komplikációi a neuropathia és a vasculopathia (gangraena kifejlődése tízszeres gyakoriságú a nem diabeteses populációhoz képest).

Az életkilátás a normálpopulációhoz képest a 2. típusnál 70%-os, az 1. típusnál 50%; a diabeteses betegek 755-a vascularis komplikációban hal meg. A minimum 25 éve fennálló 1. típusú diabetsnél a vezető halálok vesekomplikáció, a 2. típusnál szívkomplikáció. A szívinfarktus férfi-nő megoszlása közel egyenlő, az elsődleges rizikófaktor az életmód, ill. a diabetes fennállási ideje. Diabeteses betegekénél a kisebb, ill. a típusosan jelentkező fájdalom (pl. néma ischaemia), a magasabb gyakorisággal jelentkező plakkruptúra és coronariathrombosis, a microvasculopathia és a megváltozott zsírsanyagcsere miatt emelkedett a postinfarctusos mortalitás. Magasabb a coronaria bypass műtét utáni PTCA-t és stentimplantációt követő mortalitás is.

A szerzők összehasonlították a diabeteses betegekénél a coronaria bypass műtét, ill. a PTCA hosszú távú eredményeit. A teljes betegpopulációban nincs különbség az öt éves túlélésben, azonban csak a diabeteses betegek vizsgálatára a coronaria bypassot követő mortalitás 19% a 35%-os mortalitású PTCA-val szemben ($p = 0,003$). A bypass értípusát vizsgálva az arteria mammae graft esetében 2,9%, a csak vénás bypass esetében 18,2%, míg PTCA esetén 20,6% a cardialis mortalitás. Ez a különbség nem jelenik meg a nem diabeteses csoportban. Bár az arteriális graft preparálása nehezebb és gyakoribb a sternuminfekció, a diabeteses betegekénél törekedni érdemes az artériás revascularisatióra, hiszen ugyanolyan jó eredmény érhető el, mint a nem diabeteseseknél vénás áthidalással. Az arteria mammae bypassnak reális alternatívája az arteria radialis graft, amel-

lyel az operatív idő és a szövődmények gyakorisága csökkenthető. A szerzők kitérnek a diabeteses betegek posztoperatív szakának sajátosságaira: a posztgressziós szindrómát megemelkedett inzulinrezisztencia, fokozott proteinkatabolizmus és lipidmobilizáció, hyperglükemia, következményes hyperosmolaritas jellemzi.

A szerzők a vércukorszintet intravénás inzulininfúzióval javasolják 200 mg/dl alatt tartani. Fontos továbbá a vérnyomás megfelelő beállítása is: 150/80 Hgmm alá csökkentve a macrovascularis szövődmények száma 34%-kal csökkent. A szerzők röviden kitérnek továbbá a glikoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkolók akut PTCA-komplikációt csökkentő hatására a nagy kockázatú betegek esetében.

[Ref.: A glikoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkolók használata már nem kizárólag a nagy kockázatú PTCA betegek esetében, hanem minden thromboemboliás eredetű occlusio megnyitásánál bizonyított.]

Zima Endre dr.

Dobogó szíven végzett (off-pump) koszorúérműtét. Abu-Omar, Y. és Taggart, D. P. (Department of Cardiac Surgery, Oxford Heart Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, Anglia); Lancet, 2002, 360, 327-329.

A leggyakrabban végzett szívűtét a koszorúér-áthidalás (CABG – coronary artery bypass grafting), csak az Egyesült Államokban félmilliónál többet végeznek évente [hazánkban évi 4500 körül végzünk, Ref.]. Egészen az utóbbi évekig szinte kizárólag szív-tüdő gép alkalmazásával (CPB – cardiopulmonary bypass) készültek az áthidalások, mely fenntartja a szervezet vérkeringését, amíg a szív áll, mozdulatlan és vértelen műtéti területet biztosítva a mikrosebészeti munkához.

Ugyanakkor az extracorporalis keringésnek ismertek a káros hatásai: többek között a szisztémás gyulladásválasz, véralvadási zavarok és a microembolisatio. A mellékhatások legtöbbször enyhék és reverzibilisek, viszont olykor lehetnek súlyosak is. Különös érdeklődésre tart számot a magasabb agyi funkciók károsodása, amely idősebb betegek esetében gyakoribb. Az utóbbi néhány évben nőtt ki magát az off-pump CABG (OP-CABG), ahol speciális technikával, stabilizáló eszközökkel teszik lehetővé a CPB elkerülését. OPCABG műtéteknél csökkent gyulladásválaszt igazolt számos munkacsoport. Bár a CABG műtéteknél már körülbelül egyötödét végzik off-pump, az új technika erős kritikákat kap.

Diederik van Dijk és mtsai 281 beteget randomizáltak on-pump CABG vagy OPCABG csoportba. A szerzők kisebb mértékű vérvesztést és cardiógen nekroenzimkiáramlást, rövidebb gépi lélegeztetést és kórházi tartózkodást találtak az OPCABG csoportban. Az átlagosan 37 napos utánkövetési idő alatt egyik csoportban sem volt halálozás, illetve nem különbözött a posztoperatív cardiovascularis történések (myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, nekroenzimkiáramlás) gyakorisága (van Dijk, D. és mtsai: Circulation, 2001, 104, 1761-1766.).

Gianni Angelini és mtsai két korábbi tanulmány (BHACAS 1 és 2 – Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies) eredményeit összegezték, 201 beteget randomizáltak az on-pump, 200-at az off-pump csoportba. Az OPCABG javára kevesebb vérvesztést, vérkészítmény – felhasználást, inotrop szer igényt, pitvarfibrilláció – előfordulást, gépi lélegeztetési időt, mellkasi infekciót igazoltak. Az intenzív osztályon, illetve a kórházban töltött idő szintén kevesebb volt az off-pump csoportban. Az átlagos utánkövetési idő valamivel több, mint két év a BHACAS 1, illetve egy év a BHACAS 2 esetében. A mortalitás 2% az OPCABG, 3% a hagyományos CABG csoportban, hasonlóan kedvezőbb volt a kardiológiai történések gyakorisága: 15% versus 18% (Angelini, G. és mtsai: Lancet, 2002, 359, 1194-1199.).

Mindkét felmérés alacsony kockázatú betegeket vizsgált, ahol az OPCABG eljárás számos tekintetben kedvezőbbnek bizonyult a hagyományos metódusnál. A két tanulmány alapján az OPCABG legalább olyan biztonsággal végezhető, mint az on-pump CABG alacsony rizikójú betegeknél. A jelenlegi feltáró és stabilizáló eszközökkel lehetséges a teljes revascularisatio dobogó szíven, amely lehetővé teszi a szív-tüdő gép elkerülését az idősödő szívsebészeti betegpopuláció esetén is. Egy magasabb kockázatú betegekkel végzett tanulmány a két fent ismertetett felméréshez hasonló eredményeket mutatott. A jelenlegi 20% helyett előreláthatóan 50%-ra fog növekedni az off-pump végzett CABG műtétek aránya.

A kognitív funkció károsodásában, illetve visszatérésében néhány közlemény szerint nem találtak különbséget az on-pump és off-pump csoportok között, melyet a hasonló anesztézia, műtéti stressz és az aortán végzett manipulációval okozott microembolisatio, továbbá az OPCABG esetén a szív pozícionálásakor előforduló csökkent perctérfogat magyarázhat.

Az OPCABG valódi előnye a kétoldali arteria mammaria interna, illetve arteria radialis kompozit graftok felhasználásával mutatható meg, amikor elkerülhető az aorta részleges kirekesztése [ami a vena saphena graft centrális anastomosisának elkészítésekor szükséges, Ref.]. Több közlemény számolt be csökkent posztoperatív vesekárosodásról az off-pump csoportban, de az ellenkezőjére is akad példa. A hagyományos CABG során cardioplegiás oldattal, illetve lokális jégkásapakolással minimalizálják a szív anyagcseréjét, ennek ellenére gyakori – a legtöbbször átmeneti – szívműködési károsodás. A dobogó szíves műtéteknél a szívműködés vérellátása – szívműködés szinte folyamatos, főleg amennyiben úgynevezett shunt-occluder alkalmazásával az anastomosis varrása idején is biztosítják a distalis coronariaszakasz vérellátását. A nekroenzimkiáramlás és a perioperatív infarctus terén sem egyértelműek az eredmények az OPCABG javára. Ugyanígy a légzőfunkció károsodásában sem találtak különbséget, melynek valószínűleg az anesztézia [és a posztoperatív fájdalom, Ref.] okozta atelectasia lehet a fő oka.

Megfelelő gyakorlattal rendelkező műtéti team esetén kevés kontraindikációja van az OPCABG műtéteknél: súlyos cardiomegalia és a hemodinamikai instabilitás. Keringéstámogató eszközök védelmében tovább bővíthető az indikációs terület. A dobogó szíven készített graftok hosszú távú nyitva maradása továbbra is kérdéses, bár a rövid és középtávú vizsgálatok legalább olyan eredményekről számolnak be, mint a hagyományos műtéteknél tapasztaltak. Végül az OPCABG-t hatékonyan elsajátíthatják a gyakoronokok is.

Hejje László dr.

Nagyméretű abdominalis aortaneurysmák (AAA) rupturagyakorisága az elektív műtétre alkalmatlan, vagy azt visszautasító betegek között. Lederle, E., Johnson, G., Wilson, S. és mtsai (Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, MN 55417, USA); JAMA, 2002, 287, 2968.

Az aortaneurysma-rupturát, idejében felismert esetekben, elektív műtéttel meg lehet előzni. Általánosságban a műtéti indikációt az aneurysma mérete, maximális átmérője alapján szokták felállítani. A magas műtéti rizikójú betegeknél rendszeres ultrahang-, vagy CT-kontroll mellett addig lehet várni a műtéttel, ameddig a

ruptura rizikója meghaladja a műtéti rizikót. Nincs azonban egyértelmű, megbízható adat a nagy aneurysmák rupturagyakoriságára, ezért a szerzők elhatározták, hogy egy multicentrikus, prospektív tanulmányt szereznek a rupturarizikó meghatározása céljából. 47, idős betegekkel foglalkozó centrumot vontak be a vizsgálatba.

Az aneurysmákat méret szerint 3 csoportba osztották: 5,5–5,9 cm, 6,0–6,9 cm és 7 cm, vagy nagyobb. Azok a betegek kerültek felvételre a tanulmányba, akiknél legalább 6 hónapra előre nem tervezték műtétet, akiknél orvosi kontraindikáció állt fenn, akiknél az aneurysma tünetmentes volt, illetve akik nem egyeztek bele a megajánlott műtétbe. Végpontnak tekintették az elektív műtétet, a halált, a rupturált aneurysma sikeres műtétét, illetve a tanulmány befejezését. Bekövetkezett ruptura esetén a kezdő átmérőt viszonyították az utolsó mért átmérőhöz. Hathavonként kontrollálták a betegeket ultrahanggal, illetve CT-vel. A kiértékelésnél *definitív rupturának* tartották a sebészileg, vagy kórbonctanilag igazolt eseteket.

Valószínű rupturának vették a szemtanúk által elmondott tünetek alapján nagy valószínűséggel rupturálható eseteket, és végezetül *lehetséges rupturának* nevezték a nem egyértelmű eseteket, ahol egyéb halálok is (pl. cardiorespiratoricus elégtelenség) felmerülhetett. A kiértékeléskor a rupturagyakoriságot nem találták elég magasnak ahhoz, hogy az összes változót egymáshoz viszonyítva is analizálni lehessen, ezért a legerősebb komponenst, az átmérőt + 1 változót analizáltak.

1995–2000 között 198 beteget vontak be a vizsgálatba, 1 kivétellel mindenki férfi volt, 72 év átlagos életkorral. Döntő többség dohányos volt, és valamilyen cardiopulmonalis megbetegedésben szenvedett. Az átlagos utánkövetés 1,52 év volt. A vizsgált periódusban 112 beteg (57%) halt meg, közülük 35 beteg esetében lehetett a definitív rupturát megállapítani. A fentebb ismertetett átmércsoportosítás szerint a rupturaincidencia mind a három (*definitív, valószínű, lehetséges*) csoportban emelkedést mutat az átmérő növekedésével párhuzamosan. A középső átmércsoportban a *valószínű* ruptura előfordulása 6, 12, 18 hónap utánkövetés esetén a következő volt: 10,3%, 19,1% és 9,1%, a sorrend úgy volt kialakítva – és ez érvényes a továbbiakban is –, hogy minden csoportban legalább 10 esetnek kellett szerepelnie. Ha azokat az eseteket vették számításba, ahol az átmérő minimum 8 cm volt, akkor 6, 12, 18, 24 hónap

után a *valószínű ruptura* gyakorisága lényegesen magasabb volt: 25,7%, 36,4%, 39,5% és 54,7%.

A maximális átmérő bizonyult minden csoportban a legerősebb rizikófaktornak. Szignifikáns rizikót fokozó tényező még ezen kívül a renalis szűkület, alacsony testsúly, életkor, systolés és diastolés vérnyomás, krónikus aspecifikus légzési betegség, béta-receptor-blokkoló használata és érdekes módon a nem dohányos anamnézis; a myocardialis infarctus, ill. coronaria bypass hiánya szintén fokozott rizikót jelentett. Az elektív műtét elutasítása nem növelte a ruptura kockázatát.

A teljes beteganyagra vonatkoztatva az aneurysma átlagos növekedési üteme 0,43 cm/év volt (medián). A *valószínű ruptura* csoportban ez az átlag 0,75 cm/év vs. 0,41 cm/év). Az első átmércsoportban (5,5–5,9 cm) az egyéves *valószínű rupturagyakoriság* 9,4% volt, amely csaknem tízszerese az irodalomból ismert rupturagyakoriságnak 4 cm és 5,4 cm közötti aneurysmaátmérő esetén. Ez a különbség azonban valószínűleg összefügg a két tanulmányban alkalmazott betegválogatás közötti különbséggel is, mivel az alacsonyabb átmérőjű aneurysmákkal foglalkozó vizsgálatban alacsony rizikójú betegek is voltak. A dohányzás, infarctus és coronariaműtét hiányának szerepét sem tekintik a szerzők bizonyítottak a kis esetszám miatt.

A cikk végkövetkeztetése szerint a *valószínű ruptura* csoport közelítheti meg a legjobban a tényleges rupturált aneurysmák számát. 5,5 cm feletti aneurysmaátmérő jelentősen fokozott rupturarizikót jelent, illetve a 0,75 cm/év növekedési ütem szintén annak számít.

[Ref.: *A Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikájának gyakorlata szerint a tünetmentes hasi aortaneurysmák 5 cm felett megoperáljuk, ha nincs kifejezett orvosi kontraindikáció. Gyenge általános állapotú betegek esetén 5 cm-től 6 cm-ig szigorú CT-kontroll mellett várakozhatunk, a beteg orvosi előkészítése mellett. 6 cm felett a műtét abszolút indikált és csak az egyébként is rövid várható élettartam mellett mondunk le a rekonstrukcióról.*]

Entz László dr.

Szív- és keringési betegségek

Befolyásolják-e a COX2-inhibítorok a cardiovascularis kockázatot? John, S. és mtsa (Medizinische

Klinik IV/4 Universität Erlangen-Nürnberg Krankenhausstrasse 12. 91054 Erlangen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 156-159.

A világszerte leggyakrabban alkalmazott gyulladásgátló NSAID-készítmények gastrointestinalis és renalis mellékhatásai jól ismertek. A szelektív ciklooxygenáz-2-gátlók (COX2-gátlók) elterjedésével az emésztőszervi mellékhatások csökkentek. A veseműködés zavarainak gyakorisága nem változott.

Kevesebb figyelmet fordítanak a NSAID gyógyszereknek az érendszerre, a vérnyomás szabályozására, a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásával. Ismert, hogy az idősebb osteoarthritis betegek 40%-a hipertóniás és/vagy arteriosclerosisban szenved. A COX2-gátlókról igazolódott, hogy az érfalban csökkentik a vasodilatator prosztaciklin szintjét. Utóbbi és a változatlan thrombocytáaggregatio következtében a COX2-gátlók prothromboticus hatásúak.

A hagyományos NSAID szerek az arachidonsav-prostaglandin átalakulást szabályozó ciklooxygenáz enzimet bénítják. Az enzim két izoformja közül a COX1 a prosztaglandin- és prosztaciklinszintézis gátlásával a gyomornyálkahártya integritásáért, a vese véráramlásáért, a filtrációért és natriuresisért felelős mechanizmusokat károsítja. A COX2 gyulladásgátló hatása nagyrészt a citokineken keresztül érvényesül.

Az NSAID szerek vérnyomást növelő, az antihypertensív gyógyszerek hatását antagonizáló tulajdonságát normo- és hipertóniás betegek egyaránt, korábbi vizsgálatok bizonyították. A hatás, a prosztanoidszintézis gátlása következtében, a perifériás ellenállás változásán alapul. Ugyanez a mechanizmus érvényesül a vese perfúziójának csökkenésében és a vízretenció fokozódásában.

A COX2-inhibítorok a fiziológias prosztaciklinszintézis gátlásával a hagyományos NSAID szerekkel azonos módon befolyásolják a renalis hemodinamikát. Az érendothel COX2 expressziója a prosztaciklinszintézis fokozásával fontos szerepet játszik a vasoconstrictio ellenregulációjában. Hypertóniában az endothelműködés sérülése következtében a COX2-képződés hiányossá válik, a vasodilatator funkció csökken. A károsodás atherogen és vérnyomást növelő hatású.

A COX2 és prosztaciklin vasoprotectiv és antiatherogen tulajdonsága mellett gátolja a thrombocytáaggregációt és a koleszterin érfalban történő lerakódását.

A COX1-gátlókkal szemben a COX2-inhibitorok nem befolyásolják a prosztanoidképzést. A VIGOR tanulmányban a szelektív COX2-bénítők közül a rofecoxibot hasonlították össze a hagyományos naproxennel. A CLASS studyban a szelektív celecoxibot hasonlították össze a nem szelektív naproxennel, ibuprofennel és diclofenaccal. A két vizsgálat 8000–8000 beteget ölelt fel. Az osteoarthritis betegek szalicilsavat nem szedtek. A szelektív szereket kapók között a gastrointestinalis mellékhatások gyakorisága 50%-kal, a súlyos mellékhatásoké 60%-kal csökkent. A hasonló számú beteget felölelő CLASS vizsgálatban a betegek 21%-a szalicilt is

kapott. Az emésztőszervi mellékhatások száma itt is kevesebb volt, mint a hagyományos NSAID szereket szedők csoportjában, szignifikáns különbség azonban csak a szalicilkezelésben nem részesülőknél mutatkozott.

A VIGOR tanulmányból kiderül, hogy a rofecoxibbal kezelt betegekben szignifikánsan gyakoribb a myocardialis infarctus, mint a naproxen terápiában részesülők körében. A COX2-gátlók potenciálisan thrombogenek, mivel a trombocyták és endothelsejtek tromboxánképzését nem befolyásolják, az aggregatiót gátló prosztanlandin szintézisét viszont csökkentik. E hatás egyidejű szaliciladagolással csökkenthető. A tanulmány szerint

rofecoxibkezelés során hypertonia kialakulására, vagy meglévő hypertonia rosszabbodására is lehet számítani.

A celecoxib 800 antihypertensív szerekekkel kezelt beteg 3 hónapig tartó randomizált vizsgálatában kevésbé növelte a vérnyomást, mint a rofecoxib. Ödéma is ritkábban fordult elő a celecoxibbal kezelt csoportban. Az ödémás betegek vérnyomás-emelkedése viszont mindkét gyógyszer alkalmazása mellett kifejezettebb volt. A két szer különbözősége fontos, mert a vérnyomás növekedése és a cardiovascularis morbiditás-mortalitás lineárisan összefügg.

Holländer Erzsébet dr.

HÍREK

Meghívó

A Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága tudományos ülést rendez.

Időpont: 2003. január 28. 14 óra

Helyszín: Szent István Kórház kultúrterme

A tudományos ülés témája:

Az újraélesztés újabb szempontjai

Üléselnök: Dárdai Ernő dr.

Program:

1. Bevezetés (Dárdai Ernő dr.)

2. A keringés és légzés megállás kórellettani vonatkozásai, az újraélesztés hatásai (Bucsek László dr.)

3. BLS (Alapfokú újraélesztés)

(Széll János dr.)

4. ALS (Emelt szintű újraélesztés)

(Nedő Margareta dr., Jakus Gábor dr.)

5. Kórházi resuscitációs szolgálat alapelvei és szervezése (Dárdai Ernő dr.)

A Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság 2003. évi országos konferenciáját 2003. május 30-án és május 31-én rendezi.

Helyszín: Budapest

Előadások bejelentésének határideje: 2003. március 1.

Kedvezményes regisztrálási határidő: 2003. április 30.

Előzetes jelentkezés:

MÉBOT Kongresszusi Titkárság

E-mail: mebot@conferences.hu

Zsivnovszki Magdolna

Tel: (06-1) 279-6188

Fax: (06-1) 386-9378

Meghívó

A X. Primer Prevenció Fórum (PPF) ünnepi ülésére

A Fórum témája: „Az ifjúság egészségvédelme”

Helyszín: Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Fodor terem, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 2.

Időpontja: 2003. május 22-én 9 óra

Jelentkezési lap letölthető:

<http://okbi.cjb.net> címen

Kongresszus szervezője:

dr. Tompa Anna

További információ: tel: 476-1195

Ügyintéző: Sáfárné Simon Edit

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) felnőtt háziorvosi praxisjog azonnal eladó. Csatolt község nincs, hétközi és hétvégi ügyelet van.

Tel: (06-96) 241-982

(06-20) 423-6167

Kiadó a belvárosban bőrgyógyászati, belgyógyászati tevékenységre alkalmas kultúrált helyiség.

Telefon: 337-4380

Az Orvosi Hetilap 2002. 143. 2712. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXIX. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete** az alábbi munkakörök betöltéséhez keresi a megfelelő szakembereket:

– tisztii főorvos

– közegészségügyi-járványügyi felügyelő

– radiológus

– vegyszertechnikus (középfokú végzettség)

A pályázatot **Tasári Ilona dr.** fővárosi tisztii főorvosnak címezve a megjelenéstől számított 15 napon belül az alábbi címre várjuk:

ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete Humánpolitikai Osztály
1138 Budapest, Váci út 174.

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa felvételt hirdet az alábbi álláshelyek betöltésére:

belgyógyász, kardiológus, neurológus, pszichiáter, traumatológus, reumatológus, tüdőgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyász és szülész-nőgyógyász szakorvosok részére.

Szakkvizsga előtt állók is jelentkezhetnek. Bérezés megegyezés szerint. Az állások az elbírálás után azonnal betölthetők.

Érdeklődni: *Vargha Péter dr.* főigazgató főorvosnál lehet.
Cím: 9400 Sopron, Győri u. 15.
Tel: (06-99) 311-340

Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *III. Belgyógyászati Osztályán osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.

Pályázati feltétel:

- általános orvosi diploma,
- belgyógyász szakorvosi képesítés,
- szakkvizsgát követő 10 év szakmai gyakorlat,
- Magyar Belgyógyászati Társaság tagság,
- tudományos fokozat,
- általános és orvostikai feddhetetlenség,
- büntetlen előélet

Előny:

- vezetői gyakorlat,
- hematológiai szakorvosi képesítés,
- nyelvismeret,
- költségvetési intézménynél szerzett gyakorlat

Pályázathoz csatolandó:

- pályázati kérelem,
- vezetői program,
- részletes szakmai önéletrajz,
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok,
- tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
- MOK tagság, OONYP-ba vételről másolat,
- erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi),
- nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról

Ellátandó feladat:

A hematológiai profillal bíró általános belosztály szakmai munkájának irányítása.

Bérezés megállapodás szerint.

A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.

Elbírálási határidő: a Szakmai Kollégium véleményét követő 30 nap.

Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Jelentkezés: *Küttel Péter dr.* főigazgatónál, tel: 360-0091, cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza állást hirdet *1 fő patológus* szakképesítéssel rendelkező *szakorvos* részére.

Munkaterület: Bőr-Nemibeteggon-dozó Intézet

Feladata: a bőrgyógyászat területén működő dermato-hisztokémiai laboratórium vezetése.

Az állás a megjelenést követően azonnal betölthető.

Bérezés: megbeszélés tárgyát képezi.

Jelentkezni lehet és részletes információ kérhető *Prof. Dr. med. habil Török László* osztályvezető főorvosnál. (6000 Kecskemét, Nagykőrösi u. 5.)

Tel: (06-76) 501-930

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

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
- magyar állampolgárság
- MOK tagság igazolása
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma és szakkvizsga-bizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az

igazgatói titkárságon *Elek Attila dr.* igazgató főorvostól,
Tel: (06-53) 351-761

Magyarország piacvezető orvostudományi szakfolyóirata – az **Orvostovábbképző Szemle** – felvételt hirdet *1 fő* teljes munkaidejű munkatárs részére *szaklapszerkesztő* munkakörben.

Az állás betöltéséhez szükséges:

- általános orvosi diploma
- orvosi szakfordítói gyakorlat, az angol és német nyelv felsőfokú ismerete
- számítógépes szövegszerkesztői ismeret (Windows, Word)
- kiváló magyar nyelvi készség (szabatos stílus, megbízható helyesírás)

Előnyt jelent:

További számítógépes programok ismerete (PowerPoint, Excel)

Szakmai önéletrajzát az alábbi címre várjuk:

Medical Tribune Kiadó Kft., *Szűcs Anita* HR manager, Orvostovábbképző Szemle szerkesztősége, 1300 Budapest Pf. 157.

A jelentkezőknek próbafordítást és szerkesztést kell végezniük.

A Szent Pantaleon Kórház (2400 Dunaújváros, Korányi Sándor utca 4–6.) főigazgatója *Máté-Kasza László dr.*, az alábbi állásokat hirdeti meg:

Traumatológia: szakorvos; *Belgyógyászat:* szakorvos; *Fül-orr-gégészlet:* szakorvos; *Radiológia:* szakorvos; *Általános Sebészet:* szakorvos; *Pszichiátriai-Pszichoterápiás Osztály:* szakorvos; *Urológia:* szakorvos

Az állások mindegyike a pályázat benyújtása és elbírálása után azonnal betölthető.

Kiemelt bérezést biztosítunk a Traumatológia Osztályon, a Belgyógyászati valamint a Neurológia Osztályon.

A lakhatási lehetőség eseti megbeszélés tárgyát képezi.

- **AZ ELSŐ SPECIFIKUS COX-2 GÁTLÓ¹**
- **HATÉKONY AZ OSTEOARTHROSISOS FÁJDALOM ÉS GYULLADÁS KEZELÉSÉBEN NAPONTA EGYSZER ADVA**
- **KIEMELKEDŐ GI, CARDIOVASCULARIS ÉS RENALIS BIZTONSÁG²**

CELEBREX[®]
(CELECOXIB)

100 mg és 200 mg



Az alkalmazási előírás összefoglalása:

Farmakoterápiás csoport: ATC kód: M01A H01 (coxib; szelektív COX-2 gátló). **Hatóanyag:** 100 mg ill. 200 mg celecoxibum kapszulánként. **Adagolás:** Osteoarthritis: 200 mg naponta egyszer vagy két egyenlő részletben. Rheumatoid arthritis: 200-400 mg naponta két részletben. **Ellenjavallatok:** Terhesség, szoptatás. Ismert NSAID allergia, asthma, rhinitis, oedema. Aktív peptikus fekély, GI vérzés, gyulladásos bélbetegségek. Súlyos vese-, máj- és szívbetegség.

Mellékhatások (leggyakoribb): Perifériás oedema, folyadék retenció, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, flatulencia, szédülés, álmatlanság, felső légúti fertőzések, bőrkiütések.

Figyelmeztetés: A gyomor-bél rendszer felső szakaszának perforációja, fekélye, vagy vérzése előfordult celecoxib kezelés mellett is. Óvatosan adandó az anamnézisben szereplő GI gyulladásos betegségek, krónikus szívelégtelenség, hypertonia, oedema-készség, vese- és májbetegség esetén, valamint diuretikum és warfarin egyidejű szedésekor. **Megjegyzés:** Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport). A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

OGYI eng. száma: 11574/41/2000

¹ I. Drugs 59 (4): 957-80, Apr 2000

² Silverstein F. E. et al: JAMA, September 13, 2000 284, N 10 1247-1255

PHARMACIA

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

[®] a Searle védjegyzett neve



Társ a gyógyításban

1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Épület
Tel.: 488-3700 Fax: 488-3777 www.pfizer.com, www.pfizer.hu

cel100081



amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben
empirikusan
2 x 1 tabl./die



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

