

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 9. szám

2003. március 2.

560 Ft

A krónikus myeloid leukaemia mai kezelése	405
ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK	
Az egészséges táplálkozás és a daganatos betegségek megelőzése	413
KLINIKAI TANULMÁNYOK	
Doppler-sonográfias keringésvizsgálatok a magzati arteria pulmonalisban	419
EREDETI KÖZLEMÉNYEK	
Életminőség vizsgálata asthma bronchialis és rheumatoid arthritises betegek körében	423
EPIDEMIOLOGIAI KÖZLEMÉNYEK	
Atópiás dermatitis gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében	429
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	435
BESZÁMOLÓK	444
HÍREK	446



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



Új terápiás javallatok!

 **Aflamin**[®]
aceclofenac 100 mg

Derekas előnyt szerezhetsz Aflaminnal!

***Már különböző fájdalmas állapotokban is!
DERÉKFÁJÁS, fogfájás, primer dysmenorrhoea.***

 **RICHTER GEDEON RT.**

 **Almirall Prodesfarma**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 9. szám – 2003. március 2.



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., Oszváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,
Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
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 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 9. szám – 2003. március 2.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 2., 2003. Volume 144. No. 9.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A krónikus myeloid leukaemia mai kezelése
Rák Kálmán dr. 405

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az egészséges táplálkozás és a
daganatos betegségek megelőzése
Rodler Imre dr., Zajkás Gábor dr. 413

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Doppler-sonográfias keringésvizsgálatok
a magzati arteria pulmonalisban
Jakobovits Ákos dr., Szekeres Lajos dr. 419

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Életminőség vizsgálata asthma bronchialis
és rheumatoid arthritises betegek körében
Mészáros Ágnes, Vincze Zoltán dr. 423

EPIDEMIOLOGIAI KÖZLEMÉNYEK

Atópiás dermatitis gyakorisága Baranya megyei
iskolás gyermekek körében
Harangi Ferenc dr., Hartmann Ágnes dr.,
Lőrinczy Katalin dr., Schneider Imre dr., Sebők Béla dr. 429

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 435

BESZÁMOLÓK 444

HÍREK 446

PÁLYÁZATI HIRDETME NYEK 447

OH-QUIZ 447

Current treatment of chronic myeloid leukaemia
Rák, K. 405

REVIEW ARTICLES

Healthy nutrition and the prevention of cancer
diseases
Rodler, I., Zajkás, G. 413

CLINICAL STUDIES

Doppler velocimetry studies of the fetal
pulmonary artery
Jakobovits, Á., Szekeres, L. 419

ORIGINAL ARTICLES

Analysis of quality of life among patients suffering
from asthma bronchiale or rheumatoid arthritis
Mészáros, Á., Vincze, Z. 423

EPIDEMIOLOGICAL ARTICLES

Prevalence of atopic dermatitis in school
children in Baranya county
Harangi, F., Hartmann, Á., Lőrinczy, K.,
Schneider, I., Sebők, B. 429

FROM THE LITERATURE 435

CONGRESS REPORTS 444

NEWS 446

OH-QUIZ 447

Molekuláris célpont. Humán hatás.

Hematológiai/citogenetikai válasz a CML minden stádiumában.*

* 1. M.Taplaz, R. T. Silver, B. J. Druker et al.: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study, Blood, 15 March, Volume 99, Number 6
2. H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, N. Engl. J. Med., Vol. 346, No.9, February 28, 2002

További információ a részletes 7840/41/2002.sz. alkalmazási előírásban.



 **NOVARTIS**
ONKOLÓGIA

GLI09/02AUG

Novartis Hungária Kft. Pharma Szektor
1027 Budapest, Horvát utca 14-24.
Tel: 457-6500, Fax: 457-6600

 **glivec**
imatinib

Molekuláris célpont. Humán hatás.

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések közül a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetések, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással. 2-es sorközrel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajzolt ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve – az utolsó szerző neve előtt „és”, a szerzők munkahelye (feltüntetve a város is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2-3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

„Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszer”, „Eredmények” és „Következtetések” lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámmal az értékek törteként való megadását és a százalékos-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A kézirati hosszúságja. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábécésorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai”) írjandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015-2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293-2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer” fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológikus írásmód követendő.

Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útműtatóknak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

A krónikus myeloid leukaemia mai kezelése

Rák Kálmán dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A közelmúltig két lehetőség kínálkozott az idült myeloid leukaemiás beteg kezelésére: a gyógyszeres (korábban a busulfan és a dibrommannitol, később a hydroxyurea és az interferon) és a haemopoetikus őssejt-transzplantáció (ez utóbbi legfeljebb a betegek egyötödében). A patomechanizmus kutatásának eredményei új szakaszt nyitottak a terápiában, lehetővé vált a betegség hatékony, specifikus, molekuláris szintű befolyásolása. A Philadelphia kromoszómát eredményező transzlokáció molekuláris következménye a bcr-abl onkogén és az ABL-specifikus onkoprotein; az utóbbi, folyamatos és nagy tirozin-kináz aktivitásával, a betegség legfőbb patogenetikai tényezőjének bizonyult. Ennek specifikus inhibitora, a jelátvitelt gátló imatinib mezilát, az STI 571 ma már gyógyszer, mely a betegek jelentős hányadában teljes citogenetikai remissziót okoz, s felkelti a betegség jövőbeli gyógyszeres gyógyításának reményét. Más szerrel való kombinálása, a transzplantációval összefüggő alkalmazása szintén ígéretes. Elit centrumokban keresik az új szer megfelelő helyét az idült myeloid leukaemia kezelésének mai algoritmusában.

Kulcsszavak: krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL onkoprotein, tirozin-kináz-inhibitor, citogenetikai és molekuláris remisszió, STI 571, Glivec, kezelési algoritmus

Current treatment of chronic myeloid leukaemia. Until recently the treatment options in chronic myeloid leukaemia comprised non-curative chemotherapy (formerly busulfan and dibrommannitol, later hydroxyurea and interferon) and the potentially curative allogeneic stem cell transplantation (for the minority of patients). Increasing knowledge about the pathomechanisms of disease has led to the development of a specific and highly effective molecular therapy. This stem cell disorder, characterized by the Philadelphia chromosome is dependent on the constitutively active tyrosine kinase activity of the BCR-ABL oncoprotein. A novel promising treatment modality is the selective inhibition of the BCR-ABL tyrosine kinase, by the Signal Transduction Inhibitor (STI 571) imatinib mesylate which may cause a high response rate of clinical and cytogenetic remission and raise hope for a possible cure of disease by drug therapy alone. Combination of imatinib with established or investigational antileukaemic agents may lead to an increased response rate and remission duration. Further experience will show its „final” place in the treatment algorithm of chronic myeloid leukaemia.

Key words: chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL oncoprotein, signal transduction inhibitor, STI 571, tyrosine kinase inhibitor, cytogenetic remission, treatment algorithm

Sokan úgy vélik, hogy minden eddigénél nehezebb helyzetben vannak azok, akik az éppen felismert idült myeloid leukaemiás betegek kezelését tervezik és végzik. Korábban, nagyjából az ezredfordulóig, de a betegek többségét tekintve akár a közelmúltig, két kezelésmód jelentette a választékot: a viszonylag nem toxikus, de nem is kuratív kemoterápia (hydroxyurea, interferon- α , ara-C-vel vagy anélkül) és a potenciálisan gyógyító allogén őssejt-transzplantáció, a maga korántsem jelentéktelen mortalitásával és morbiditásával. A konzervatív és az invazív eljárás közti választást meghatározta és meg is könnyítette két körülmény: a beteg részéről az életkor, s a másik – ugyancsak egy adottság –, a megfelelő őssejtdonor léte vagy hiánya. Ma már adva van és egyre több beteg számára el is érhető egy harmadik, nem csak a krónikus myeloid leukaemia (CML), hanem általában a malignus betegségek kezelésében „forradalmian” új eljárás, mely a betegség patomechanizmusában molekuláris szinten avatkozik be; a CML eseteiben ez a jól tolerálható szintetikus szer-

nek, a tirozin-kináz-inhibitor imatinib mezilát (Glivec, Novartis) az adagolása.

Négy éve, 1998 júniusában kezdték az első klinikai tanulmányt, s azóta már több mint tízezer beteg kezelése során, nemzetközi méretekben gyűlt a többnyire nagyon kedvező tapasztalat a szerrel: közel 100%-ban teljes hematológiai és több mint 50 (vagy inkább 60) %-ban (tehát a betegeknek több mint a felében) komplett citogenetikai remissziót eredményez tartós, orális, napi egyszeri 400 mg-os vagy nagyobb dózisu alkalmazása, igaz, hogy csak a betegség viszonylag korai, nyugodt fázisában. Nem hatástalan a CML progresszív szakában sem, de kevesebb és csökkenő a jó válasz az akcelerált és a blasztos fázisban. Hatásmechanizmusa, ha nem is minden részletében, ismert. Adják már más szerrel kombinálva is.

A CML-kutatásban mérföldkönek tekintik azt a felismerést, hogy a betegség patogenezisében, a krónikus fázis leukaemiás sejtklónjának kialakulásában a bcr-abl onkogén onkoproteinjének, annak is a bcr-abl tirozin-kináz komponensének van döntő szerepe, s hogy az a betegség előrehaladott fázisaiban is érvényesül, egyéb molekuláris aberráció mellett. Az inhibitorok, melyek ezt a folyamatos és fokozott enzim-működést, s ezzel a haemopoetikus progenitorok malignus transzformációjához szükséges szubsztátok foszforilációját tartósan gátolják, képesek a Phila-

Rövidítések: CML = krónikus myeloid leukaemia; IFN = interferon; SCT = őssejt-transzplantáció; Bu = busulfan; HU = hydroxyurea; CP = cyclophosphamid; GVHD = graft versus host betegség; DLI = donor lymphocytá; EBMT = European Bone Marrow Transplantation; IBMT = International Bone Marrow Transplantation

delphia-kromoszómát (Ph^1), helyesebben a bcr-abl tirozin-kináz exprimáló sejtek eliminálására. Így vált az imatinib mezilát (Glivec) (korábban STI 571, „signal transduction inhibitor” 571; a továbbiakban: imatinib) a CML specifikus, molekulárisan irányított új, hatékony gyógyszerévé. Bevezetése új helyzetet teremt a CML kezelésében, s egyben kihívást jelent a terápiás stratégia (algoritmus) tervezőinek. A szer és alkalmazása közlemények és konferenciák kiemelt, méltán divatos témája. Egyre több a tapasztalat, s még javulnak az eredmények, de várakozásra (türelemre) még szükség van, maradtak válaszra váró kérdések. Talán legfontosabb a hatás tartamának, a tünetmentes túlélésnek a kérdése, mely bizonyára a molekuláris remisszió alakulásával függ össze, s magában rejti a kuratív hatás lehetőségének a kérdését is. Másként: gyógyít(hat)ja-e az imatinib vagy a (közel)jövő egyéb „molecular based” terápiája a CML-t? A válaszok birtokában lesz majd határozottabban megjelölhető az imatinib optimális alkalmazásának módja.

A CML patogenezeise és monitorozása

A CML volt az első felismert és leírt leukaemia, mint entitás, a 19. század derekán. A ma már közismert citogenetikai markert, a kisméretű Ph^1 -t Novell és Hungerford 1960-ban közölte, a keletkezéséhez vezető transzlokációt – a t(9;22)-t – Rowley 1973-ban. A 22. kromoszóma bcr génje és a 9. kromoszóma celluláris abl génje (c-abl) alkotja a fúziós bcr-abl onkogént, melynek terméke a leukaemogenezisben döntő bcr-abl onkoprotein. Ez a sajátos fehérje a krónikus fázisú CML döntő patogenetikai (az irodalomban sokhelyt „oki”) tényezője, mert megváltoztatja a fehérvérsejtképzés életani ütemét. Hogy mi okozza a csontvelő-összejték DNS-ének szerzett anomáliáját, a körjelző transzlokációt, a CML-betegséget, máig sem ismert. Az ionizáló sugárzás hajlamosító tényező. A progresszió (nyugodt, akcelerált, blasztos fázis) mechanizmusa, s egyáltalán a betegség klinikai heterogenitása is magyarázatra szorul. A bcr-abl protein állandónak látszó jelenléte mellett egyéb tényezőknek, elsősorban a klonális evolúciónak lehet abban döntő patogenetikai szerepe.

A klasszikus CML-betegek 95%-a Ph^1 pozitív (Ph^+), a maradék felében is tartalmaznak a progenitorok bcr-abl gént, ezek a Ph^1 negatív (Ph^-), bcr-abl pozitív CML-esetek. A felnőttkori ALL-betegek 25, a gyermekkoriak 5%-a Ph^1 . Kimutatható lehet egy második (kettős) Ph^1 már a betegség felismerésekor, ez a lelet még kompatibilis lehet a krónikus fázisú CML diagnózisával; a 8. trisomia és a 17. izo-kromoszóma már biztosan kedvezőtlen prognosztikai jel, progresszióra utal.

A terápia követésére alkalmas *monitorozás* a klinikai tünetek és jelek, a hematológiai paraméterek, a citogenetikai és a molekuláris genetikai eltérések vizsgálatán alapul.

A *klinikai és a hematológiai remisszió* – főleg a krónikus fázis kezdeti időszakában – a sikeres kezelés első és a leggyakrabban, a legnagyobb valószínűséggel elérhető kritériuma. Objektív mérce a vérkép és a lépnyagság lehető teljes normalizálódása. A *citogenetikai válasz* már igényesebb technikával vizsgálható,

változatlanul fontos annak mennyiségi mérése. Elterjedt a kariotípus-vizsgálat (Ph^+ sejtek aránya az oszlo sejtek között); érzékenysége kicsi, munkaigényes, általában 20–25 sejtet analizálnak. Kétségtelenül specifikus. Kvantitatív értékelése nehézkes, mégis máig többnyire ezzel a módszerrel ítélik meg a kezelés hatását, a „citogenetikai válasz”-t. Az M. D. Anderson Cancer Center-ben (Houston) 1991-ben jelölték ki az etalont: ha 20 sejt között nincs Ph^+ , komplett a citogenetikai válasz, ha 1 és 35% között van a Ph^+ metafázisok száma, parciális a remisszió. (A két kategória együtt: major citogenetikai válasz.) Minor, ha 36–65%-ban, minimális, ha 66–95%-ban, nincs válasz, ha 96–100%-ban vannak (maradtak) Ph^+ sejtek. A kezdetben diagnosztikai teszt prognosztikai jelentőségűvé vált. Haladást jelentett a valamivel (nem sokkal) érzékenyebb FISH- (fluorescence in situ hybridization) technika bevezetése, ez tekinthető az elmúlt évtized favorizált eljárásának. Ez is a kariotípust analizálja, de DNS-szekvenciák azonosításával, specifikus szondák segítségével (molekuláris citogenetika!). Az ún. lokuszspecifikus szondák a transzlokációk (mint a bcr-abl) vizsgálatára alkalmasak. Interfázisban lévő (nyugalmi) sejtek is analizálhatók (i-FISH), nagy számban (akár 500 felett) és gyorsan. Nem igényel *in vitro* kultúrát, a mennyiségi értékelésre a klasszikus kariotípus-vizsgálatnál – úgy tűnik – alkalmasabb. (Bizonyára a nagyobb technikai igény, és kisebb elterjedtsége miatt nem vette át az előbbi teszt „hivatalos” szerepét.)

A *molekuláris remisszió* jelentőségének a felismerését követte a vizsgálatára – ma már – szinte kizárólagosan alkalmazott módszernek, a kvantitatív PCR-technikának a meghonosítása és elterjedése. A megfelelően alkalmazott kvantitatív RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) vagy a hasonló érzékenységgű PCR-technikák valamelyike ma *sine qua non*-ja a kezelésre adott molekuláris válasz vizsgálatának, s egyidejűleg a minimális reziduális betegség (MRD) megítélésének (23). Centrumokban, klinikai tanulmányokban nélkülözhetetlen, hematológiai osztályokon egyre inkább kívánatos a teszt elérhetősége. Érzékenysége érje el vagy haladja meg a 10^5 – 10^6 sejt között egyetlen Ph^+ sejt kimutathatóságát (a gyakorlatban bcr-abl mRNA „transcript”-ek mennyiségi méréséről van szó). A módszernek nem kevés technikai buktatója van, s a „molecular cure” definíciója sem végleges, már csak azért sem, mert a módszerek érzékenysége limitált és laboratóriumként változó. A szigorú követelményeknek megfelelő PCR-technika a gyógyszeres és/vagy a transzplantációs kezelés sikerének méréséhez és az állapot követéséhez szükséges, sokszor nélkülözhetetlen.

A CML prognózisa, a kockázat nagysága

Nincs még egy hematológiai betegség, melyben oly sok ajánlást tettek volna a prognózis megítélésére, mint a CML. Eddig mindegyik terápiás érának volt (van) favorizált ajánlata a „risk score” számítására.

A legjobban ismert és a monitorozásra a leggyakrabban használt osztályozási rendszer az 1984-es *Sokal „score”* (28). A betegek kis, közepes és nagy rizikójú csoportba sorolhatók a kor, a lép nagysága, a thrombocytaszám és a blasztozók száma alapján. A busulfannal és/vagy hydroxyureával kezelt betegek megfigyelése szolgáltatta az osztályozásnak ezt a módját, s többnyire csak azokra alkalmazható. Az interferon- α -val (IFN) kezelt betegek jobb modellje az 1998-as *Hasford „score”* (15), mely figyelmet szentel még az eosinophilek és a basophilek számának is. A *Sokal* szerint nagy kockázatú betegségben szenvedők jelentős hányada ezen osztályozás szerint közepes, kis része kis kockázatú. (A *Sokal* féle prognosztikai osztályozást az IFN-nel kezeltre ma már nem ajánlják.) Csak a *Hasford* szerint kis kockázatú („good risk”) betegek hasznélvezői az IFN-terápiának (medián túlélés 100 hónap a hydroxyureával kezelt 66 hónapjával, az ötéves túlélés 76% az 55%-kal szemben); a nagy rizikójúaknál („poor risk”) a különbség kisebb, a medián túlélés 45, ill. 42 hónap. Hematológiai és citogenetikai remisszió is a kis és a közepes kockázatú betegeknek várható, összhangban a túlélési adatokkal (15). Egyik „score” sem igazán alkalmas az őssejt-transzplantáció (stem cell transplantation, SCT) kilátásának a megítélésére. *Gratwohl és mtsai* (12) ajánlottak 1998-ban egy pontos módszer, öt prognosztikai tényező felhasználásával: életkor, a betegség stádiuma, hisztokompatibilitás (identikus testvér vagy nem rokon donor), nemek (a férfi donor előnyösebb), s a diagnózis és az SCT között eltelt idő. (Ha a „score” 0–1, a transzplantációs eljárás okozta mortalitás 20% vagy kevesebb, ha az 6 vagy 7, akár 70%-os is lehet.) Az EBMT (European Bone Marrow Transplantation) regiszter anyagán tapasztaltakat megerősítették az IBMT (a nemzetközi) regiszter transzplantált betegek szerzett tapasztalatok (1). Még további prognosztikai tényező figyelembevételét javasolták: a *Karnofsky*-státust, a citomegalovírus-antitest helyzetét, a donor életkorát és a donor-recipiens AB0-vércsoport kompatibilitásának a fokát. Vannak persze egyéb, szorosan a transzplantáció kimenetelét meghatározó tényezők is, mint a kondicionálás módja, a bevitt őssejtszám, a graft versus host betegség (GVHD).

Kérdés, hogy az új gyógyszeres kezelésnek, az imatinib mezilat adagolásának várható sikerét a *Sokal*, a *Hasford*, vagy egy újabb „score” fogja előre jelezni?! Az eddigi kedvező eredmények alapján mindkettő megfelelhet az induláskor, de valószínű, hogy a néhány hetes-hónapos hematológiai és citogenetikai válasz szerint megjelölhető lesz a betegeknek egy csoportja, melyben a kezeléstől különösen jó és tartós eredmény várható. A szisztéma bizonyára nyerne azzal is, ha a betegség stabilitását tükröző molekuláris eltérések, melyek lehetnek a betegségnek, de a kezelésnek is a következményei, szintén beépülnek (1).

A korábbi, az „imatinib éra” előtti kezelés

A múlt század elején – legfeljebb bizonyos tüneti kezeléssel – a CML-es beteg élettartama 30 hónap körüli volt. Nem változtatott a túlélésen az 1920 és 1950 között alkalmazott, leginkább a lépbe irányított sugárkezelés sem. A hatodik évtized elfogadott gyógyszere a *busulfan* (Bu)

volt, melyet hazai vonatkozásban a nemzetközi irodalomban is nyomot hagyó *dibrommannitol* (Myelobromol) váltott fel. Hatása nem maradt el a Bu-étól, a transzplantációt megelőző kondicionálásban máig ajánlott és sikeresen alkalmazott szer. Az élettartamot mindkettő megnövelte, a közlemények azt 35–45 hónaposnak jelzik. Mellékhatásoktól nem mentesek. 1972-ben bővült a fegyvertár a ribonukleotid redukáz inhibitor hydroxyureával (HU), melynek kevesebb a mellékhatása, s tovább növelte a túlélést (48–67 hónap). De sem ez, sem a korábbi szerek nem okoztak citogenetikai remissziót, és nem gátolták a blasztos fázis kialakulását.

Időben a következő nagy lépés a CML kezelésében az *őssejt-transzplantáció* (SCT) volt: 1979-ben *Seattle*-ben végezték az első, négy beteg kapott csontvelőőssejtet identikus ikertestvéreiktől. 1981-ben ugyanott és *Londonban* is sikeres allotranszplantációt végeztek identikus testvér donortól. Az első idegen donoros őssejtátvitelt 1993-ban jegyezték. A tízezer már bőven meghaladó SCT javallata, kivitele, a beavatkozást követő monitorozás és gondozás módja az elmúlt két évtizedben sokat változott és szembevetően javult. A kimenetelét előre jelző prognosztikai tényezőkről, *Gratwohl és mtsai*ra való hivatkozással, volt szó. A két döntőnek mondható tényező az életkor és a donor milyensége, de szorosan csatlakozik ezekhez egy harmadik is, mely ma leginkább a *Hasford* szerint megállapított kockázat foka. Az optimális vagy ahhoz közeli feltételek között végzett allogén testvér SCT után az ötéves túlélés 60–80, a nem rokon donoros SCT után 40–60%. Ha a citogenetikai és molekuláris genetikai monitorozás során valamennyi Ph⁺ sejt és ami fontosabb, a bcr-abl RNS eltűnik vagy az utóbbi átmeneti jelenléte után tartósan kimutathatatlanná válik, az SCT-t követő öt év végéig csak kivételesen következik be relapsus (*Goldmanék* anyagában 63 beteg közül egy esetben). Ha azonban a bcr-abl pozitivitás fennmarad, perzisztál és fokozódik, a relapsusráta 54% (11). Az akcelerált és a blasztos fázisban végzett SCT eredménye lényegesen rosszabb, a tartós betegségmentes túlélés akcelerált fázisban 20–40, blasztosban 0–25% (19).

Van a transzplantációs kezelésnek néhány aktuális, a szakmai körökben ma is élénken foglalkoztató vonatkozása.

Igyekeznek a *hisztokompatibilitás* követelményét – főleg *Seattle*-ben – szigorúbban megfogalmazni (2). Még néhány éve is a donor genotípus analízisét csak a 2. osztályú antigének (mint a HLA-D) vonatkozásában végezték, az 1. osztályú antigéneket (HLA-A, -B, -C) csak szerológiailag tipizálták. Nem bizonyított, de nagyon valószínű, hogy a teljes genotípusvizsgálat (valamennyi allél analízise) jobb donorszelekciót, s így jobb transzplantációs eredményeket hoz. Javítható a *graft* összetétele is a T-lymphocyták számának csökkentésével, illetve relapszuskor alkalmazott donor lymphocytá infúzió (DLI) során csak a szükséges (antigénspecifikus) lymphocytá-klón (subset) visszaadásával. A kondicionálást is előnyösen változtatták a *seattle*-i centrumban. A teljestest-besugárzás + cyclophosphamid (CP) helyett a Bu + CP kevésbé toxikus. Döntőnek tartják a Bu dózist: a minimum 950 ng/ml Bu szérumszint a hatásos. Mai ajánlatuk: monitorozott Bu-CP, az SCT után methotrexat + cyclosporin. Anyagukban a betegségmentes túlélés krónikus fázisú CML-ben 83%; 100 közül két betegnek

volt citogenetikai relapszusa, 90% bcr-abl negatív volt. Testvér donor esetén a felső korhatár 55 év, idegen donor (matched unrelated donor, MUD) eseteiben ugyanez 40 év, közöttük a nyolcéves betegségmentes túlélés 79%. Mivel az allélszinten is kompatibilis donorok száma limitált, vizsgálják, hogy milyen szintű és jellegű eltérés engedhető meg az SCT sikerének kockázatát nélkül. (Eltérés az 1. osztályú antigénekben – főleg a HLA-B és -C-ben – graftelégtelenséget, a 2. osztályúban több GVHD-t eredményez.)

Élénken foglalkoztatja a centrumokat a *nem myeloablatív* („mini”) SCT kérdése. Kevesebb és kisebb a kockázat, időseknél is alkalmazható, némi túlzással az SCT ambuláns formája. *Kelemen és mtsai* (17) és *Slavin és mtsai* (27) úttörő munkássága nemzetközi elismertséget vívott ki (5). Itt említhetők újra a dibrommannitolos kondicionálás előnyei (18). A nagy érdeklődést, majd élénk vitát és kételyeket keltő, a *Carella és mtsaihoz* (6) fűződő *autotranszplantáció* új megvilágításba és újra előtérbe kerülhet. A CML diagnózisát követő leukaemiás sejtyűjtést, a sejtek prezerválását és a betegség előrehaladott stádiumában való visszaadását újabb krónikus fázis elérése érdekében már csak ritkán említi az irodalom.

Érdemes újra kitérni az SCT és az *életkor* szoros kapcsolatára. Általánosan respektált, mérvadónak tekinthető két álláspont egyike Seattle-ből (Fred Hutchinson Cancer Research Center), a másik Londonból (Hammersmith Hospital) származik. Seattle a liberálisabb. A testvér donortól végzett SCT felső korhatára 55, a nem rokon donor SCT eseteiben 40 év. A londoni *Goldmanék* (11/a) a két korhatárt 40 és 30 évben jelölték meg, de már legutóbb, az EHA (European Haematology Association) kongresszusán, 2002. júniusban az ajánlatot 45 és 35 évre módosították (1). Ezen is változtathat a betegség becsült prognózisa, a *Hasford* szerint megállapított kockázat mértéke. A kis kockázatú betegek korhatára akár 10 évvel lejjebb, a nagy kockázatúaké valamennyivel feljebb állapítható meg, figyelembe véve a gyógyszeres kezelés változó kilátásait.

A nyolcvanas évek elején ismerték fel *Talpa és mtsai* (Houston) az *interferon- α* (IFN) kedvező szerepét a CML krónikus fázisában. Eredményeik talán feltűnően jók: 80%-os komplett hematológia remisszió (hat-hét hónapon belül), 26%-ban komplett citogenetikai remisszió (12–17 hónapon belül). Másutt az eredmények általában szerényebbek, a hematológiai 65–80, a komplett citogenetikai válasz 6–26%-ban érhető el (19). A túlélés főleg a *Hasford* szerinti kis rizikójú betegek között haladja meg a Bu-val vagy a HU-val kezeltékét. Az IFN-t a remisszió elérése után még tartósan adni kell, akár két-három éven át. Hatásmódja komplex: hat a proliferációra, az adhézióra, az apoptosissra, a CML-sejteket reguláló intercelluláris mechanizmusokra. Ha az IFN-ra nincs teljes klinikai és hematológiai válasz hat hónap alatt, s egy év alatt legalább minor (vagy inkább parciális?) citogenetikai remisszió, más kezelés bevezetése indokolt. Nem utolsósorban azért is, mert az IFN csak viszonylag nem toxikus, mellékhatásai bőven lehetnek. A tünetek felléphetnek akután (láz, influenzaszerű panaszok, izom-izület fájdalom) és krónikusan, melyek lehetnek neurológiaiak (fára-

dékonyág, memóriazavar, depresszió) és egyebek (hypothyreosis, fogyás, köhögés). A toxikus tünetek a korrall és a dózissal nőnek. Az IFN-kezelést nemritkán (a betegek 14–26%-ában) intolerancia miatt abba kell hagyni.

Kedvezőek a tapasztalatok néhány éve a farmakológiai-lag módosított, „tartós” hatású („pegylated”) IFN-nel, melyben a natív protein kovalens módon polietilén-glikolhoz van kötve (PEG-IFN-, PEG-Intron). Lassúbb az abszorpció, csökkent a clearance. Fél élettartama kb. 70 óra. Hetenként egyszer adják, állandóbb az elérhető szint. Az eddigi tapasztalat szerint kevesebb a nemkívánatos hatás, s eredményesen adható IFN-rezisztencia eseteiben is. Az új formátum – úgy tűnik – nem terjedt még el, vagy nem elég népszerű a klinikai gyakorlatban, igen kedvezőnek tűnő tulajdonságai ellenére.

Hasonlóan nem lezárt az IFN-nek a *kis dózisú ara-C*-vel (cytarabinnal) való együtt adásának kérdése. Korábbi megfigyelés szerint a szer *in vitro* kifejezetten károsítja a CML-es, mint a kontroll CFU-GM sejteket. Egy időben nagy francia (14) és olasz (3) tanulmány tárgya volt a kombinált kezelés (5 ME/m²/nap IFN + 20 mg/m²/nap ara-C, az utóbbi csak a hónap első tíz napján) használatára a szülő IFN-kezeléssel szemben. A teljes hematológiai remisszió hat hónap után a két anyagban egyformán 62%-os a kombinált, 55% a csak IFN-nel kezelték között. A major citogenetikai válasz már eltér, jobb a kombinált kezelés eredménye (a francia anyagban 35, ill. 21, az olaszban 21, ill. 13%, egy év után). Az ötéves túlélés a franciáknál a kombináltan kezelték között 70, az IFN-nel kezeltéké 62%, az olaszok 65, ill. 62%-ával szemben. Az alapkérdést az eddigi, viszonylag sok tanulmány ismeretében sem tekintik lezártnak, a feltehetően szerény haszonnal szemben áll a kétségtelenül nagyobb toxicitás. A kérdés eldöntése gyakorlati fontosságú, azért is, mert nem közömbös, hogy az újabb szereket (mint az imatinib) napjainkban és a közeljövőben az IFN-nel vagy az IFN + ara-C kezeléssel vetik-e össze.

Az onkohematológiai betegségek közül éppen a CML-lel kapcsolatban gyűlt össze az IFN-kezeléssel és az allotranszplantációval a legtöbb tapasztalat. Mindkét beavatkozásnak a korai krónikus szakban van a legjobb eredménye. A tartós IFN (vagy más gyógyszeres kezelés) kockázata a SCT sikerét. A relapszus gyakorisága, de még inkább a transzplantációval kapcsolatos mortalitás nő a halogatáskor. Korábbi adatok szerint maga az IFN is csökkenti a soron következő SCT sikerét, de a mai nézet szerint a megelőző kezelés nem hátrányos, ha az adagolást legalább három hónappal a transzplantáció előtt elhagyják (16).

A gyógyszeres és a transzplantációs kezelés *későbbi* eredményét prospektív tanulmányban még nem hasonlították össze. Indirekt adatok amellől szólnak, hogy a fiatalok, közepes vagy nagy rizikóval, hosszabb távon az SCT-vel járnak jobban. Több jeles szerző szerint az első négy évben az IFN-kezelés az előnyös, de később, hosszú távon, az SCT az eredményesebb (9, 19). Legutóbb egyetlen olasz centrum (10) 107 betegén szerzett húszéves tapasztalatokat elemzik a szerzők: előnyös az IFN-nel kezelték

első négy-hat éves sorsa, s az SCT-ben részesültek hat év utáni túlélésének alakulása; a két túlélést jelző görbe a negyedik évnél kereszteződik. A tízéves túlélés IFN-kezeléssel az ő anyagukban 33, SCT után 56%. A számított húszéves betegségmentes túlélés SCT után 25 éves kor alatt végzett transzplantáció eseteiben 73, 25 éves kor felett 49%, a korai (a diagnózist követő egy éven belül végzett) SCT után 63, az egy éven túli SCT-kor 44%. A második allotranszplantáció után is kedvező – a szerzők anyagában – a számított tizenöt éves túlélés. Saját tapasztalataik is a Bu-CP kondicionálás előnyeit erősítik.

EBMT-tanulmány foglalkozik az SCT-t követő relapszus prognózisával. Az időfaktorok és a donor minősége a döntő tényezők. A DLI kevésbé eredményes, ha az SCT-t jelentős GVHD követte. A relapszus ellátásában újra a gyógyszeres kezelésnek (imatinib) juthat döntő szerep, ha az immunterápiára érzékenynek tartott CML a korábban ismert és alkalmazott eljárásokra-szerekre nem reagál (19).

Bizonyára komplex oka van, de a konzervatív kezelés hatékonyságának lehet a vezető szerepe abban, hogy a CML-ben végzett SCT-k száma csökkenő tendenciájú (13). Az EBMT regiszterének 2000. évi anyagában az előző évihez képest 10%-kal kevesebb allotranszplantációt és 50%-kal kevesebb autotranszplantációt jegyeztek, a centrumok változatlan vagy inkább fokozott transzplantációs aktivitása mellett.

Új korszak: az imatinib éra kezdete és a folytatás

Már a nyolcvanas években kutatták a tirozin-kináz-inhibitorokat, előbb a természetes forrásból valókat, majd a szintetikus anyagokat. 1996-ban közölték *Druker és mtsai* (7), hogy a CGP 57148B jelzésű vegyület specifikus és potens inhibitora néhány, köztük a bcr-abl tirozin-kináznak. Hatásmódja, a jelátvitelgátlás után kapta az új elnevezést: STI 571. Mint az enzim ATP-t kötő helyének inhibitora, szelektív módon hat az enzimet exprimáló sejtekre, gátolja azok proliferációját. 1998-ban indult az első klinikai vizsgálat IFN-re nem reagáló vagy átmeneti hatás után relapszusba kerülő CML-es betegeken. Már az első, 1999-es közlések igen jó eredményekről számoltak be, ezért széleskörű tanulmányokat indítottak. A perspektivikus új szer valamennyi fontos tulajdonságáról, alkalmazásának első éveiről, a mellékhatásokról, a rezisztenciáról, a szernek, a CML jövőbeni kezelését meghatározó jelentőségéről átfogó és nagyon tanulságos leírást olvashattunk az OH közelmúltban megjelent számában *Molnár és Losonczy* (33) avatott tollából. A klinikai, a citogenetikai, s főleg a molekuláris válasz mértékére és tartamára, a betegségmentes túlélés hosszára, s még több lényeges kérdésre máig sincs ugyan végleges válasz, mégis érdemes összegezni a legutóbb publikált adatokat, különös tekintettel a 2002. májusi orlandoi (American Society of Clinical Oncology, ASCO) és a júniusi firenzei (EHA) fórumokon elhangzottakra. Ezek bizonyára hozzájárulnak a CML-kezelés még korántsem végleges algoritmusának alakulásához.

Legnagyobb figyelmet az IRIS (International Randomized IFN + Ara-C vs. STI571) tanulmány kapott, *Druker* (ASCO), ill. *Guilhot* (EHA) interpretálásában. Ez a maga nemében az első nagy nemzetközi tanulmány kezeletlen (frissen diagnosztizált) krónikus fázisú CML-es betegek „first line” imatinib, ill. „konvencionális” kezelésének eredményét veti össze. Napi 400 mg imatinibet kapott 553 beteg orálisan, ill. 5 ME/m²/nap IFN-t + 20 mg/m²/nap ara-C-t (az utóbbit havonként tíz napon át) ugyanannyi beteg. Végpont: a progresszióig (akcelerált, blasztos fázis, hematológiai és/vagy major citogenetikai remisszió elvesztése, fatális kimenetel) eltelt idő. A kezelés a 2001. évben átlag 6,5 (imatinib), ill. 8,3 hónapig (IFN + ara-C) folyt. A randomizálás után 12 hónappal komplett hematológiai remisszióban volt a betegek 96%-a (imatinib), ill. 67%-a (IFN + ara-C). Major citogenetikai választ adott 83% (ebből 68% komplett) imatinibre, 20, ill. 7% IFN + ara-C-re. A 12. hónap végén nem volt progresszió az imatinibbel kezelték 97,2, az IFN + ara-C-vel kezelték 80,3%-ában. Intoleranciát a betegek 0,7, ill. 23%-ában észleltek (az utóbbit tehát az IFN-esek körében). Az fvs- és a thrombocytaszám kedvezőbben alakult az imatinibbel kezeltéknél. Következtetésük: „Imatinib should be considered as a standard first-line therapy for CML”. Kérdések maradtak: hogyan alakul a tartós túlélés? Legyen-e esetenként a dózis nagyobb? Érdemes-e az imatinibet más szerrel kombinálni? Milyen az imatinib-kezelés és az SCT viszonya?

Vessük össze a fentiek *Kantarjianék* (15/a) 2002-es adataival: az IFN-rezisztensek vagy a relapszusba kerülők napi 400 mg imatinibre 95%-ban reagáltak teljes hematológiai remisszióval (három hónapon, többségük három héten belül), 60% major (41 komplett, 19 parciális) citogenetikai remisszióval, 2,4 és 19 hónap közötti követési idővel. Később, átlagosan 26 hónapos követés után értékelve anyagukat, a major citogenetikai válasz 64%, ebből a komplett 45% volt. Megállapítható, hogy az első vonalbeli kezelés eredményei jobbak. A legtöbb jó citogenetikai választ azok adták, akik IFN-re is kedvezően reagáltak, majd visszaestek; a legkisebb jó válasza azoknak volt, akik az IFN-re hematológiai remisszióval sem reagáltak.

Az ASCO-n számolt be *O'Brien* (M.D. Anderson) a kétszeres dózisú imatinib hatásáról. 2001-ben fél évig 50 beteg 400, a másik fél évben másik 50 beteg 800 mg imatinibet kapott naponként, első szerként. Hamarabb (többnyire három hónap alatt) és több major (83%) és ebből több komplett (65%) citogenetikai remissziót észleltek a nagyobb dózis adásakor, mint a „szokásos”, a 400 mg-os adagoláskor (80% major, ebből 52% komplett citogenetikai válasz, többnyire hat hónap alatt). A nagy adag is lényegesen kevésbé volt toxikus az IFN-nél. Nagyon lényeges még: a nagy dózisokra 24%-ban teljes molekuláris remissziót is észleltek PCR-technikával, a 400 mg-mal kezelték között ilyen nem volt. (Meggjegyzik, hogy klinikai tanulmányról van szó, még nem lehet ajánlat a napi 800 mg imatinib.) Egy korábbi tanulmányban 18 Ph¹ és FISH negatív beteg közül kilenc bcr-abl negatívnak is bizonyult imatinib-kezelés után (25).

Eredményes lehet az imatinib-kezelés a CML akcelerált fázisában is. *Talpa és mtsai* (30) 181 beteg kezeléséről szá-

molnak be; 400, majd többnyire 600 mg/nap dózissal leg-
alább négyhetes hematológiai remissziót értek el a betegek
69%-ában, ebből 34% komplett volt. Major citogenetikai
válasz a nagyobb dózissal 28% (ebből komplett 19%) volt,
12 hónapot meghaladó túlélést a betegek 78%-ában értek
el. A nagyobb dózis hatékonyabb, s jól tolerálható. Az
imatinib jobb, mint az eddigi biológiai és citotoxikus szerek.
Javíthatja az SCT esélyeit is.

Ugyancsak a houstoni csoport (16/a) közölte a CML
blasztos fázisában lévők kezelésével nyert eredményeit. A
75 blasztos CML-es beteg közül 10-nek lymphoid, a többi-
nek myeloid blasztos krízise volt. Az imatinib dózisa változó
(300–1000 mg/nap). Objektív hematológiai választ a betegek
52, citogenetikait 16%-ában kaptak, a medián túlélés
6,5 hónap volt. (Az imatinib tehát nem hatástalan, az
abl-bcr tirozin-kináznak a betegség progressziójában is
kell, hogy szerepe legyen.) Jobban tolerálható, s eredményesebb,
mint a korábbi kemoterápia. A hematológiai mellékhatások
kifejezettebbek. A kóros klón legfeljebb 10%-ban csökkentette
olyan mértékben, hogy az eredmények transzplantációval
fokozhatók lettek volna. Egy nagy nemzetközi tanulmány
eredménye hasonló (26).

A CML gyakran együtt jár progresszív fibrosissal, s az a
betegség prognosztikai jele is egyben. Az imatinib, szemben
a Bu-val és az IFN-nel, csökkentheti a fibrosist. Vagy a megakaryocytopoiesis
normalizálása vagy a PDGP- (platelet derived growth factor) receptor
gátlásával. Kiegészítő javallata lehet a myelofibrosis az
imatinib-kezelésnek (4, 31).

Goldmanék (22) imatinibbel sikeresen kezelték azt a betegüket,
aki a CML krónikus fázisában végzett SCT után relapsusba került,
s a DLI-re nem reagált. Napi 400 mg imatinib hat hónap után
teljes hematológiai és citogenetikai remissziót eredményezett,
helyreállt a donor típusú haemopoiesis. Alacsony szintű
bcr-abl transzkript a vérben kimutatható maradt. A szer új
alkalmazási területe: SCT utáni relapsus, imatinib DLI-vel együtt
adva, vagy imatinib közvetlenül az SCT után, a reziduális klón
eliminálására. A nem ablatív SCT kapcsán is javíthatja az
eredményeket. (A Nemzetközi Experimentális Hematológiai
Társaság 2002. évi kongresszusán már több csoport beszámolt
kedvező tapasztalatokról.)

Az imatinib-rezisztenciával foglalkozik Molnár és Lósonczy
(33) közleménye. A szer kezdeti vagy szerzett hatás-
talansága lehet tirozin-kináz-függő, mint a bcr-abl gén
amplifikációja vagy a gén pontmutációja (21), és lehet atól
független, mint a klonális evolúció. Lényeges, hogy a rezisztencia
aránylag ritka, s a tirozin-kináz szinte valamennyi betegben
jó „drug target” marad (24). Éppen a rezisztens betegek
szorulhatnak kombinált kezelésre. Az imatinib kombinálása
más szerrel folyamatban lévő tanulmányok tárgya: háromkarú
multicentrikus tanulmányt (imatinib, imatinib + IFN, imatinib
+ ara-C) kezdeményeztek Goldman és mtsai (11/a). Ugyanők
a brit hematológusok 2002. évi tavaszi kongresszusán már
beszámoltak a Pegintron + STI571 „first line” kezelésének
részeredményeiről: 100% hematológiai, 77% major, 45,5%
komplett citogenetikai remisszió, elég jelentős – főleg
hematológiai – toxicitás árán. Hazai tanulmány foglalkozik
az ATRA (all-trans retinoic acid) hatásával az IFN-nel
kezelt krónikus fázisú CML-esek citogenetikai remissziójára
(8).

Melyek az új szerrel kapcsolatos legfontosabb, vá-
laszra váró kérdések? Mindenekelőtt a terápiás hatás

mélysége (molekuláris remisszió) és tartama, a le-
hetséges hosszú távú hatások kérdése. IFN nélkül és
helyett kezdhető-e a kezelés imatinibbel, befolyá-
solja-e az a későbbi IFN-kezelést? Ajánlható-e a
szer SCT előtt vagy éppen helyett, gyógyíthatja-e a
CML-t? Kedvezően befolyásolja vagy netalán koc-
kázhatja a soron következő SCT-t, figyelemmel az
idővesztésre is. Mi a leendő szerepe az imatinib-
nek az SCT-ben, beleértve az *in vitro* „purging” le-
hetőségét is autotranszplantációkor? (Témánkon kívül:
mi az imatinib szerepe a Ph⁺ heveny leukaemiákban,
a PDGF-receptort vagy a c-kit-et exprimáló szolid
tumorokban?) Lezáratlan még a dózis és a gyógyszer-
interakciók kérdése.

Mielőtt a CML-kezelés lehetséges algoritmusát vázol-
nánk a mai irodalmi álláspont(ok) alapján, s megkísér-
lénk körvonalazni az imatinib hazai alkalmazásának
módját, egy nem szakmai, de mégsem elhanyagolható
(gazdasági) szempontra érdemes a figyelmet irányítani.
Az imatinib-kezelés éves költsége Angliában 24 ezer
dollár. Nálunk – jelenleg – a terápia havi költsége (a
közepes dózisok eseteiben) 660 ezer forint. Az interferon- α
ugyan-
csak havi költsége a CML-ben indokolt nagy (de nem
biztos, hogy minden esetben elégséges) dózisok esetén az
előbbinek nagyjából a kétharmada. (Lehetne folytatni a
sort a transzplantáció anyagi vonzatával, de az esetenként
változóbb.) Jó lenne hinni, sőt tudni, hogy az eredmé-
nyesen kezelhető betegségek és betegek ellátásában a
szakmai szempontok a döntőek.

A imatinib helye a CML mai kezelésében

Az imatinib ma már sokhelyt elismert és alkalmazott
gyógyszer. Az USA-ban és az Európai Unió országa-
iban 2001-ben, nálunk 2002 elején törzskönyvez-
ték. Az imatinib adható a CML krónikus fázisában,
ha a beteg nem megfelelően reagál az IFN-re vagy
intoleráns a szerrel szemben, az akcelerált és a blasztos
fázisban. Nincs szó a Ph⁺ ALL-ről, de a CML első
vonalbeli kezeléséről sem. A dózis meghatározott,
helyesebben ajánlott.

Az IFN-re adott válasz definiálása döntő jelentőségű. A
lakonikusan „sikertelen” IFN-kezelésről szóló alkalmazási
előírás nem igazít el. A mértékadó (jelenlegi) külföldi ver-
ziók szerint a beteg IFN-rezisztens, ha legalább egy éves
adekvát IFN-kezelés ellenére a csontvelősejtek több, mint
66%-a Ph⁺ (tehát még minor citogenetikai válasz sincs,
legfeljebb minimális vagy „no response”). Ez a fogalmazás
ma már liberálisnak tűnik, az ilyen szerény citogenetikai
válasz – a centrumok bőséges tapasztalata szerint – nem
kecseget a túlélés számottevő prolóngálásával. Dominál ma
egy reálisabb, egyre elterjedtebb, de még mindig önkényes
definició: jó az IFN-válasz, ha az komplett vagy legalább
parciális (tehát major, azaz 35%-nál kevesebb a Ph⁺ sejt).
Szigorúbb, de megfontolásra érdemes az a nézet, melyet
Berk képviselt (Cornell Egyetem, New York), mint az
imatinibbel folytatott tanulmányok résztvevője, az
emlétt EHA-konferencián, hogy csak a komplett
citogenetikai válasz (egy év után nincs kimutatható
Ph⁺ sejt) fogadható el sikeres IFN-kezelésnek. Ez
bizony (l. előbb) csak 5–26%-ban érhető el. A
parciális válasz hívók is úgy vélekedhetnek, hogy a folyta-

tólagos IFN-kezelés teljessé teheti a citogenetikai remissziót. (Vitathatatlan, hogy az alkalmazási előírásokat körültekintően kell megfogalmazni.) Más kérdés, hogy több ismeretettől vagy idézett fázis 2 vagy 3 jellegű klinikai tanulmányban, így az IRIS-ben is az imatinib a „first line” kezelés szerepe, s a nagy centrumok mai ajánlásai a terápiás algoritmusra szintén figyelmen kívül hagyják a jelenlegi alkalmazási előírásokat. Ezért lehet és érdemes *kétféle ajánlást* körvonalazni: az egyik respektálja a mai előírásokat, ez ma a járható, a „hivatalos” út, a másik inkább jövőképet fest, mely azonban akár a közeljövőben realizálható lehet.

Ami az elsőt illeti: a *krónikus* fázisú CML kezelése – ma is – lehet transzplantációra épülő és lehet „konzervatív”, azaz gyógyszeres, s nemritkán lehet kombinált (19, 20, 29, 32). Hogyan épülhet be az imatinib ma és nálunk a kezelési stratégiába? A betegek három csoportba sorolhatók: 1. *Első ajánlat az SCT.* Feltétele a megfelelő kor, a hisztokompatibilis donor, a beteg beleegyezése, s befolyásolja még a prognosztikai besorolás. *Goldmanék* és többen mások az allotranszplantáció felső korhatárát testvér donor esetében 40, idegen donor (MUD) esetén 30 évben jelölték meg. Legutóbb közelítették a határokat a *Seattle-i* ajánlathoz, melyben a felső limit 55, ill. 40 év. Az arany középút a 45 év a testvér és a 35 év az idegen donor esetén. (Még vitatható, hogy a kompatibilitás milyen fokú legyen: „full allele matched” vagy lehet „a single class I allele level mismatched” vagy éppen más.) Az SCT-nek, mint procedúrának várhatóan ne legyen 15–20%-nál nagyobb mortalitása. A *Hasford* szerint „good risk” esetekben a korhatár 10 évvel csökkenthető (35, ill. 25 év), a „poor risk” esetekben valamennyivel növelhető (az lehet 50, ill. 40 év). 2. *Gyógyszeres* kezelés kezdődjék, ha az SCT feltételei ugyan adottak, de hiányzik a beteg konszenzusa, netán a kor és/vagy a donor minősége megengedő, de nem ideális. A szükség szerint alkalmazott, lehetőleg rövid HU-kezelés után ilyen esetekben az IFN-é a főszerep, ara-C-vel vagy anélkül. Ha tizenkét (ha lehet, inkább hat) hónapon belül nincs teljes klinikai és legalább minor citogenetikai remisszió, újra előtérbe kerül az *allograft* transzplantáció. Ha nincs meg (már) a feltétele vagy nem kivihető, az imatinib adagolásának van javallata. A klinikai válasz három, a citogenetikai hat hónap után mérhető. Az előbbi legyen teljes, az utóbbi legalább parciális. Ha a válasz elégtelen (ennek pontos kritériuma még bizonytalan), lehetőleg imatinibet is tartalmazó kombinált gyógyszeres kezelés, esetenként autotranszplantáció jöhet szóba. Az első SCT-t követheti relapszus, mely gyakran sikeresen kezelhető donor lymphocytákkal (DLI-vel); sorra kerülhet második SCT is, de ha ezek sikertelenek, az imatinib adása indokolt (ezt a javallatot a mai előírások is megengedhetik). 3. A beteg életkora és/vagy a donor hiánya miatt *SCT nem lehetséges*, IFN vagy IFN + ara-C adása indokolt. Ha eredménytelen vagy intolerancia van, imatinib, ill. kombinált kezelés javasolható (l. fent). Főleg az 50 év felettiek esetében alkalmazható a *nem myeloablatív* SCT, ha a gyógyszeres kezelés eredménytelen. Ha a graft megtapad és hatásos az immunszuppresszív kezelés, a graft versus leukaemia effektus révén jó palliatív beavatkozásnak számít.

Az *akcelerált* és a *blasztos* fázis kezelése többnyire gyógyszeres, az imatinibnek itt ma is helye és szerepe lehet. Eredményes adása – főleg az akcelerált fázisban – lehetővé teheti az SCT-t is. A szokottnál nagyobb dózisokra és más szerrel való kombinálásra van gyakran szükség.

Ilyen vagy ehhez hasonló lehet ma nálunk a CML kezelésének vázlatos stratégiája, mely az SCT-re, az IFN-re, s az imatinibre épül. Az algoritmus változását az imatinib szerepének és helyének módosulása eredményezheti (1, 2, 11).

A már most is javasolt, de nálunk csak a *jövő algoritmus* lehet az, melyben az IFN és az imatinib helyet cserél vagy – jó esetben – az imatinib az egyéb kezelést feleslegessé is teszi. (Az utóbbi szélsőséges változat nem tűnik reálisnak.)

A *jövő két lehetséges algoritmus*: 1. *SCT*, mint eddig és jelenleg is, az arra alkalmas betegeknek, kuratív szándékkal. A többieknek imatinib vagy azt tartalmazó kombináció. A válasz megítélése és szükség szerint váltás fél éves kezelés után. 2. imatinib, első szerként, mindenkinek, tehát az SCT-re alkalmasoknak és vállalkozóknak is; ha jól reagálnak (teljes hematológiai és legalább parciális citogenetikai válasz három, ill. hat hónap alatt), marad az imatinib adása. A további citogenetikai és molekuláris válasz dönthet az SCT javallatának kérdésében az arra jelöltek, s a további gyógyszeres kezelés mikéntjéről a többiek körében. (Az SCT halasztása vagy elhagyása bizonyára csak azoknál vállalható, akik optimálisan reagálnak a fél-egy éves imatinib-kezelésre.) A második vonal gyógyszer az IFN, az imatinib, egy potenciális új szer, ill. ezek kombinációja lehet. Indokolt lesz a váltás imatinibre, ha a *jelenleg IFN-kezelésben* részesülők egyéves IFN-adagolás után nincsenek major citogenetikai remisszióban. (Rövidesen kiderülhet, hogy a kategórián belül a komplett remisszióhoz is ragaszkodni lehet.) Hónapokon vagy egy-két éven belül eldőlhet, hogy lehet-e az imatinib a nyugodt szakban lévő CML-es betegek többségének első vonalbeli szerepe.

Végezetül elmondható, hogy a CML, mely nem nagyon ritka, megbízhatóan és többnyire nehézség nélkül diagnosztizálható betegség, ma a kutatók és a klinikusok érdeklődésének az előtérbe került. Kezelése néhány éve egy molekulárisan irányított szerrel, egy specifikus enzimgátlóval, az imatinibvel bővült. A gyógyszer a klinikusok a szükséges megmondásokkal és az előírások szabta keretek között már ma is alkalmazhatják. A tárgyi és a személyi feltételek világszerte azonosak, de nem egyformán adóttak. Legfontosabbak az egységes kezelési irányelvek (graduális és posztgraduális képzés), a laboratóriumi háttér (nagy biztonságú citogenetika és molekuláris genetikai), a kor szintjén működő és megfelelő kapacitású hematológiai és őssejt-transzplantációs centrumok, s a korszerű gyógyszerek és eljárások racionális elérhetősége. A betegek egyéni megítélése és a centrumok saját tapasztalatainak gyűjtése és azok figyelembevétele ugyancsak elengedhetetlen.

IRODALOM: 1. *Apperley, J. F.*: Up-front transplantation for chronic myeloid leukaemia. Educational Programme. 7th Congr. Eur. Hematol. Ass. 2002. 97-100. old. – 2. *Appelbaum, F. R.*: Perspecti-

ves on the future of chronic myeloid leukemia treatment. *Semin. Hematol.*, 2001, 38 (Suppl. 8), 35-42. – 3. *Baccarani, M., Rosti, G., de Vivo, A. és mtsai:* A randomized study of interferon-alfa versus interferon-alfa and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2002, 99, 1527-1535. – 4. *Beham-Schmid, C., Apfelbeck, U., Sill, H. és mtsai:* Treatment of chronic myelogenous leukemia with the tyrosine kinase inhibitor STI571 results in marked regression of bone marrow fibrosis. *Blood*, 2002, 99, 381-383. – 5. *Barrett, A. J., Childs, R.:* Non myeloablative stem cell transplants. *Br. J. Haematol.*, 2000, 111, 6-17. – 6. *Carella, A. M., Lerma, E., Corsetti, M. T. és mtsai:* Autografting with Philadelphia chromosome-negative mobilized hemopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1999, 93, 1534-1539. – 7. *Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J. és mtsai:* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1031-1037. – 8. *Egyed M., Mihályfalvi Z., Kollár B. és mtsai:* Retinsav hatása a citogenetikai remisszióra krónikus myeloid leukaemia interferonnal kezelt első krónikus fázisában. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2421-2425. – 9. *Gale, R. P., Hehlman, R., Zhang, M. és mtsai:* Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1998, 91, 1815-1819. – 10. *Gaziev, D., Galimberti, M., Polchi, P. és mtsai:* Fate of chronic myeloid leukemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation or chemotherapy and/or interferon at a single center: long-term results. *Bone Marrow Transpl.*, 2002, 29, 1-8. – 11. *Goldman, J.:* Implications of imatinib mesylate for hemopoietic stem cell transplantation. *Semin. Hematol.*, 2001, 38 (Suppl. 8.), 28-34. – 11/a *Goldman, J. M., Druker, B. J.:* Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood*, 2001, 98, 2039-2042. – 12. *Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J. M. és mtsai:* Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*, 1998, 352, 1087-1092. – 13. *Gratwohl, A., Baldomero, H., Urbano-Ispizua, A.:* Transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 2002, 359, 7122-7123. – 14. *Guilhot, F., Chastang, C., Michallet, M. és mtsai:* Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 1997, 337, 223-229. – 15. *Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R. és mtsai:* A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon-alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 850-858. – 15/a. *Kantarjian, H., Sawyers, C. L., Hochhaus, A. és mtsai:* Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 2002, 346, 645-652. – 16. *Hehlmann, R., Hochhaus, A., Kolb, H. J. és mtsai:* Interferon-alfa before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood*, 1999, 94, 3668-3677. – 16/a. *Kantarjian, H. M.,*

Cortes, J., O'Brien, S. és mtsai: Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood*, 2002, 99, 3547-3553. – 17. *Kelemen, E.:* Changing approaches to transplant conditioning for hematologic malignancy (Editorial). *J. Hematother.*, 1999, 8, 231-232. – 18. *Kelemen, E., Masszi, T., Reményi, P. és mtsai:* Reduction in the frequency of transplant-related complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing BMT preconditioned with a new, non-myeloablative drug combination. *Bone Marrow Transpl.*, 1998, 21, 747-750. – 19. *Lee, S. J.:* Chronic myelogenous leukaemia (review). *Br. J. Haematol.*, 2000, 111, 993-1009. – 20. *Lehoczky, D.:* Az idült myeloid leukaemia (CML) kezelése. In: *Hematológiai betegségek kezelése. Dictum-Melania, Budapest.* 2001, 26-34. old. – 21. *Marx, J.:* Cancer research: why some leukemia cells resist STI-571. *Science*, 2001, 292, 2231-2233. – 22. *Olavarria, E., Craddock, C., Dazzi, F. és mtsai:* Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2002, 99, 3861-3862. – 23. *Rák K.:* Minimális reziduális betegség a hematológiában. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1091-1095. – 24. *Savage, D. G., Antman, K. H.:* Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 683-693. – 25. *Sawyers, C. L.:* Molecular studies in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Semin. Hematol.*, 2001, 38 (Suppl. 8), 15-21. – 26. *Sawyers, C. L., Hochhaus, A., Feldman, E. és mtsai:* Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*, 2002, 99, 3530-3539. – 27. *Slavin, S., Nagler, A., Napastek, E. és mtsai:* Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic disease. *Blood*, 1998, 91, 756-761. – 28. *Sokal, J. E., Cox, E. B., Baccarani, M. és mtsai:* Prognostic discrimination in 'good risk' chronic granulocytic leukaemia. *Blood*, 1984, 63, 789-799. – 29. *Szomor Á., Molnár L., Nagy Á. és mtsai:* Chronicus myeloid leukaemia kezelése interferon-alphával. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2601-2604. – 30. *Talpaz, M., Silver, R. T., Druker, B. J. és mtsai:* Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*, 2002, 99, 1928-1937. – 31. *Tefferi, A., Mesa, R. A., Gray, L. A. és mtsai:* Phase 2 trial of imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 2002, 99, 3854-3856. – 32. *Udvardy M.:* Az α -interferon-kezelés szerepe krónikus myeloid leukaemiában. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 67-70. – 33. *Molnár L., Losonczy H.:* Új lehetőségek a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571). *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2379-2384.

(Rák Kálmán dr., Debrecen, Pf. 20. 4012)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
tértésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

Az egészséges táplálkozás és a daganatos betegségek megelőzése

Rodler Imre dr. és Zajkás Gábor dr.

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (igazgató főorvos: Rodler Imre dr.)

Számos daganatos betegség kockázati tényezője felismerhető a magyar lakosság táplálkozásában, illetve ezek jelenlétére következtetni lehet az ételmiszer-vásárlási és a háztartás-statisztikai adatokból, valamint a korábban elvégzett táplálkozási vizsgálatok eredményeiből. Ezek a tényezők a következők: a férfi lakosság kétharmadát, a nők felét érintő túlsúly/elhízás, az elégtelen zöldség- és főzelék-, valamint gyümölcsfogyasztás, az elégtelen (teljes őrlésű) gabonafogyasztás, az elégtelen ételmi rost bevitel, a túlzott cukorbevitel, a rendszeres alkoholizálás, a túlzott zsiradék-, állati zsír- és koleszterinbevitel, valamint a túlzott sóbevitel. A szerzők bemutatják a táplálkozással összefüggő betegségek kockázati tényezőinek megszüntetésére irányuló ajánlásokat, melyek tartalmazzák a daganatos betegségek kockázatát csökkentő javaslatokat.

Kulcsszavak: táplálkozás, daganatmegelőzés, kockázati tényezők, táplálkozási ajánlások

Healthy nutrition and the prevention of cancer diseases. A number of risk factors of cancer diseases can be identified in the diet of the Hungarian population, and also one may infer the presence of these risk factors from statistics on food purchasing, the results of household budget surveys and those of earlier nutrition surveys. These risk factors are: overweight and obesity involving two thirds of the male and half of the female population, insufficient vegetable and fruit consumption, insufficient wholemeal cereal consumption, inadequate dietary fibre intake, high sugar intake, regular heavy drinking, as well as high fat, animal fat, cholesterol and salt intakes. The messages for decreasing the risks of cancer diseases – as presented herein – have been included in the recommendations for healthy nutrition aimed at eliminating the risk factors of diet-related diseases.

Key words: nutrition, tumour prevention, risk factors, dietary guidelines

A magyarországi lakosság daganatos halálozása a világon a legnagyobbak közé tartozik. E helyzet megváltoztatásában meghatározó szerep jut a prevenciónak, hiszen egészséges táplálkozással a daganatos betegségek egyharmada megelőzhető (29). A prevenció két döntő fontosságú eszköze az *egészséges életmód* – a dohányzás mellőzése és rendszeres fizikai aktivitás – valamint az *egészséges táplálkozás*. Ez utóbbiról lesz szó a következőkben.

Két oxfordi epidemiológus, *Richard Doll* és *Richard Peto* 1981-ben részletes, elemző tanulmányban mutatott rá, hogy a tudatos és egészséges táplálkozással a daganatos halálozás mintegy 35%-os csökkenését lehetne elérni (5). Azóta közlemények sokasága igazolta a táplálkozásnak a daganatos betegségek kockázatát csökkentő, illetve növelő szerepét, majd a kérdés kiemelkedő szakértőinek közreműködésével 5 évvel ezelőtt vaskos könyv jelent meg az Egyesült Államokban, amely több ezer vizsgálat, kutatás adatait elemezte, értékelte és a megelőzésben szerepet játszó ajánlásokat megfogalmazta (28). A könyv szerzői a táplálkozás és a daganatos betegségek közötti összefüggéseket a következőképpen csoportosították:

– bizonyított összefüggések, ebben az esetben tudományos bizonyítékokkal alátámasztott, a szakem-

berek által egyöntetűen elfogadott, igazolt összefüggés van egy táplálkozási tényező és valamelyik daganat kialakulása között,

– valószínű összefüggések, amikor az adatok, vizsgálati eredmények többsége egy táplálkozási tényező és valamelyik daganat közötti oki kapcsolat mellett szól, de a kutatások egy része ezt nem támasztotta alá,

– feltételezhető összefüggések, ami azt jelenti, hogy jelenleg nem lehet egyértelműen kijelenteni a táplálkozási tényező daganatkockázatát növelő szerepét, de a kutatások és vizsgálatok egy része alapján felvetődik az összefüggés gyanúja; további vizsgálatok döntik majd el a felvetés megalapozottságát, vagy alaptalan voltát.

A továbbiakban a daganatellenes, illetve kockázatot növelő táplálkozási tényezőket ebben a csoportosításban mutatjuk be.

Kérdés lehet az, hogy jelen vannak-e a kockázatot növelő tényezők a magyarországi táplálkozásban? A hazai ételmiszer-vásárlási statisztikai adatok (10), valamint a táplálkozási vizsgálatok (1, 2) és elemzések (20) alapján a válasz: igen.

Lehet ezen változtatni? A válasz ismét igen – a kockázati tényezők megismerése után az egészséges

táplálkozás elterjesztésével, általánossá tételével. Az egészséges táplálkozás alapjait mutatja be a „Táplálkozási ajánlások a felnőtt magyarországi lakosság számára” című összeállítás (21, 22), amely tartalmazza a daganatos kockázatot csökkentő üzeneteket is.

Az egészséges táplálkozás számos betegség kialakulásának veszélyét csökkenti, így a daganatos betegségeket is (24, 25), a továbbiak ezért az ajánlások egészséges táplálkozás alapelveire épülnek, de kiemelt hangsúlyt kapnak a daganatos betegségek megelőzésében szerepet játszó tényezők.

Táplálkozási kockázati tényezők és ajánlások a daganatos betegségek kockázatának csökkentésére

Túlzott energiabevitel, illetve a mozgásszegény életmód, valamint a következményes elhízás/túlsúly

A túlzott energiabevitel, illetve a mozgásszegény életmód, valamint a következményes elhízás/túlsúly bizonyítottan növeli a méh- (endometrium-), valószínűleg a vese- és feltehetően a vastagbél-daganat veszélyét; a változás kora után kialakuló testtömegnövekedés valószínűleg fokozza a mellrák kockázatát (28, 17, 13, 19, 26). Egyes elemzések szerint az elhízás/túlsúly feltehetően a vastagbél- és az epehólyag-daganat kialakulásával is összefüggésben van.

A rendszeres fizikai aktivitás (fizikai munka, mozgás, sport) feltehetően csökkenti a tüdő- és a mellrák keletkezésének kockázatát (28).

Magyarországon a kilencvenes évek első felében (30) a férfiak 62%-a, a nők nem egészen 50 %-a elhízott/túlsúlyos volt, azóta ez az arány valószínűleg nőtt – Európa-szerte növekszik az elhízás gyakorisága (3) –, tehát a túlsúly/elhízás, mint kockázati tényező jelen van hazánkban.

A túlsúly és az elhízás megállapítására egy Kanadában működő belga orvos, L. A. Jacques Quetelet által több mint 130 évvel ezelőtt kidolgozott ún. testtömegindex használata a legelterjedtebb (18). Ennek valószínűleg az egyik oka az index kiszámításának egyszerűsége: a méterben megadott testmagasság négyzetével el kell osztani a testsúlyt, az eredmény a testtömegindex.

Az egészséges testtömeg megtartása, illetve a túlsúly/elhízás kezelése a daganatos kockázat jelentős csökkenésével jár (28).

Ajánlás: az egészséges testtömeg megtartása, illetve visszaszerzése egészséges táplálkozással és rendszeres mozgással.

A testtömeg-csökkentő táplálkozás lényege: kevesebbet kell enni (férfiak számára 1500, nőknek 1200 kcal/nap), elsősorban a zsiradék- és cukorbevitelt kell erősen csökkenteni. A diéta alapja: a zöldség-főzelékfélék, gyümölcsök bősége, valamint a teljes értékű gabonafélék (korpát is tartalmazó barna lisztből készült termékek), sovány tej és tejtermékek, sovány húsok fogyasztása.

A zöldség-főzelékfélék és gyümölcsök többségének energiataralma nem nagy, naponta több alkalommal kell ezekből a táplálékokból fogyasztani az elhízás megelőzése, illetve gyógyítása érdekében. A hüvelyes főzelékfélék energiában gazdagok, mégis fontos elemei a táplálkozásnak és a diétának, ugyanis értékes fehérjét, élelmi rostokat, vitaminokat és ásványi sókat (valamint a vércukor- és a koleszterinszint szabályozását elősegítő összetevőket) tartalmaznak. Testtömegcsökkentő diétában természetesen a hüvelyesek kisebb mennyiségéből kell elkészíteni az ételeket.

A többi zöldség- és főzelékféle hasonló értékekkel rendelkezik, ráadásul nagy víz- és élelmi rost tartalmuk is előnyt jelent a diétában. Az élelmi rostok teltségérzetet előidéző hatása lényeges tényező a diéta eredményességében (e tekintetben a teljes őrlésű gabonafélékre is fel kell hívni a figyelmet).

A testtömegcsökkentő diétában, illetve az elhízás megelőzésére is alkalmas egészséges táplálkozásban természetesen jelen vannak a zöldség-főzelékfélék, gyümölcsökön kívül a napi fogyasztásra ajánlott másik három élelmiszercsoport tagjai is, így a teljes őrlésű, azaz élelmi rostban gazdag gabonafélék, valamint a tejből az 1,5% zsírtartalmú, a túróból a sovány (0,5% zsír), a sajtokból a kisebb zsírtartalmúak (20% alatt: Tenkes, Köményes, Túra, Óvári) jöhetnek szóba. A sovány húsok közül a csirke, sovány sertés és a halak kerülnek a diétába. Igen fontos a zsiradék nélküli elkészítés, mind a főzelékek, levesek, mind a húsok esetében. Cukornak, édességeknek, cukrászsüteményeknek, cukros üdítőknek és alkoholnak nincs helye a testtömegcsökkentő diétában. A napi több kis étkezésből álló táplálkozás kedvezőbb hatású, mint az egy-két étkezésre épülő diéta. Annak érdekében, hogy a „fogyókúraiparban” használt számtalan, a tudományos alapokat nélkülöző, hosszú távon hatástalan módszer okozta kudarcot, gyakran egészségkárosító hatást a fogyni kívánó elkerülje, kizárólag a kezelésben jártas orvos, diétikus és testnevelő együttese által irányított programhoz csatlakozás ajánlható.

A megfelelő mozgásmennyiség, a szakszerűen fokozott fizikai aktivitás nélkül a fogyókúra nem lehet eredményes. A fogyókúrának tudni kell, hogy az elért eredmény megtartása éppen olyan fontos, mint a fogyás, ezért a testtömegcsökkentő időszak befejezése után már soha nem lehet visszatérni a korábbi, az elhízást előidéző táplálkozáshoz és elégtelen fizikai aktivitáshoz. A megengedett táplálékokból valamivel többet lehet fogyasztani, mint a fogyókúra idején, de a kerülendőket továbbra is mellőzni kell. A megtanult mozgást, tornát, fizikai aktivitást pedig változatlanul tovább kell folytatni.

A zöldség-főzelék-, és gyümölcsfogyasztás

A bőséges zöldség-főzelék és gyümölcsfogyasztás bizonyítottan csökkenti számos daganat kockázatát, valójában elmondható, hogy e táplálékok fogyasztásának általános daganatmegelőző hatása van (28).

Bizonyítottan csökkenti a szájüreg-, garat-, nyelőcső-, tüdő- (elsősorban a zöldfőzelékek), gyomor

(főleg a nyersen fogyasztható zöldségfélék, hagyma, sárgarépa, paradicsom, citrusfélék), valamint a vastagbél-, végbéldaganat kockázatát (az utóbbi daganat esetében csak a zöldség-főzelék fogyasztás kedvező hatása igazolódott).

A zöldség-főzelék és gyümölcsfogyasztás valószínűleg csökkenti a gége-, hasnyálmirigy-, mell- és hólyagrák, továbbá feltételezhetően csökkenti a petefészek-, méh-, méhnyak- és pajzsmirigydaganat, valamint a máj-, dűlmirigy- és a vesedaganatok kialakulását (az utóbbiakat csak a zöldség-főzelék fogyasztás).

A magyarországi zöldség-főzelék, gyümölcsvásárlás Európában a negyedik legkisebb volt 1995-ben (10), a hazai vásárolt mennyiség 36%-a a görög, 62%-a a spanyol és 54%-a az olasz vásárlásnak (14), ezekben az országokban a daganatos halálozás mintegy harmada-fele például az angliai rákos halálozásnak (12, 26). A nemzetközi ajánlás: 400–800 g/nap, Magyarországon 2000-ben a háztartások egy főre jutó ételmisszer-vásárlásából számított mennyiség 285 g/nap volt (11). A fentiekből következik, hogy az elégtelen zöldség-főzelék és gyümölcsfogyasztás, mint kockázati tényező jelen van a magyar táplálkozásban.

Ajánlás: 400–800 g/nap zöldség-főzelék és gyümölcs fogyasztása minden felnőtt számára. Mindenki egyék naponta legalább háromszor zöldség-főzelékféléket, gyümölcsöt (21)!

A zöldség-főzelékfélék és gyümölcsök hatásának tanulmányozása során kitértünk, hogy a sötétzöld leveles zöldség-főzelékfélék rendszeres és bőséges fogyasztása bizonyítottan véd a tüdőrák és a gyomorrák ellen és valószínűleg a szájüreg- és garatrák ellen is.

A keresztesvirágúakban (káposztafélék, retek, torma) gazdag táplálkozás valószínűleg véd a vastagbél- és végbélrák és a pajzsmirigy ellen.

Az alliumcsoportba tartozó zöldségfélékben (hagymafélék), a paradicsomban (jelentős flavonoid-likopen-tartalom) és citrusfélékben gazdag táplálkozás gyomorrák ellen védő hatása bizonyított.

A kedvező hatásban nyilván szerepe van a zöldség-főzelékfélékben, gyümölcsökben lévő alkotóelemeknek, köztük a vitaminoknak és a flavonoidoknak (15). A C-vitamin bőséges bevitelével valószínűleg csökkenti a gyomor- és feltehetően a szájüreg-, garat-, nyelőcső-, tüdő-, hasnyálmirigy-, méhnyakrák kockázatát. A karotinoidok valószínűleg csökkentik a tüdő- és feltehetően a nyelőcső-, gyomor-, vastag- és végbél-, mell- és méhnyakrák kockázatát. Köztudott, hogy ezek a vitaminok bőségesen vannak jelen a zöldség-főzelékfélékben, gyümölcsökben. Az E-vitaminban gazdag táplálkozás feltehetően csökkenti a tüdő- és a méhnyakdaganat kockázatát. A zöldség-főzelékfélék és gyümölcsök E-vitamin-tartalma jó, az olajos magvak, dióféléké kiemelkedő, de kitűnő források a búzacsíra, a teljes őrlésű gabonafélék és a növényi olajok, margarink is, a hüvelyesek közül pedig a sárgaborsó (28).

A zöldség-főzelékfélékben lévő flavonoidok általános daganatellenes hatását számos kutatás igazolta. Egyes flavonoidok, például a fisetin, apigenin, luteolin hatásosan gátolják a daganatos sejtszaporodást, a

fisetin a citrusfélékben, az apigenin az alma héjában, a luteolin a zellerben található nagyobb mennyiségben (15). Egy 5 évvel ezelőtt közölt nagy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy minél nagyobb a flavonoidbevitel, annál kisebb a tüdőrák kialakulásának veszélye, ez elsősorban a quercetin nevű (főként a salátában, olajbogyóban, hagymában, petrezselyem zöldségben található) flavonoidnak köszönhető (9). A quercetin és apigenin gátolja a festékes anyajegy daganat (melanoma) kifejlődését, áttétképző és beszűrődést előidéző tulajdonságát (4), és a flavonoidok általában akadályozhatják a daganatok gyors fejlődéséhez szükséges érhálózat kialakulását (6). A kutatások világosra fejték a ma már több, mint 4000 ismert flavonoid kedvező hatásait illetően.

Teljes értékű gabonafélék fogyasztása

A teljes értékű (teljes őrlésű, azaz korpát, sok élelmi rostot is tartalmazó gabonaféle, illetve ilyen lisztből készült kenyér, péksütemény, száraztészta stb.) gabonafélék bőséges fogyasztása (600–800 g/nap) feltehetően csökkenti a gyomor-, vastagbél-, végbéldaganat kockázatát. A bennük lévő élelmi rostok bőséges bevitelével feltehetően csökkenti a vastagbél-, végbél-, mell- és hasnyálmirigy-daganat kockázatát, a bőséges cukorfogyasztás feltehetően növeli a nyelőcsőrák kialakulásának veszélyét (28).

A teljes értékű gabonafélék vásárlásáról nincs hazai adat, de valószínűleg nem mondható általánosan elterjedtnek, hiszen Magyarországon az összes gabonatermék vásárlása a negyedik legkisebb volt Európában 1995-ben (10). Hazánkban a férfiak élelmi rostbevitelére átlagosan 27, a nőké 25 g/nap volt az ajánlott 30–35 g/nap helyett, és minden második férfinak és nőnek 25 g-nál kevesebb volt a napi élelmi rost bevitelére a nyolcvanas évek második felében (1). A hazai cukorvásárlás az ötödik legnagyobb volt Európában 1995-ben (10), és a hozzáadott cukor energiaaránya 14, ill. 17%- volt az ajánlott 10 energia% helyett a kilencvenes években (2).

A fentiekből következik: a gabonafélék elégtelen fogyasztásából, az élelmi rostok elégtelen, a cukor bőséges beviteléből származó kockázat jelen van a magyar táplálkozásban.

Ajánlás: a teljes értékű gabonafélék bőséges napi fogyasztása, a hüvelyesek rendszeres (nem naponta történő) fogyasztása, a cukor- és édességfogyasztás jelentős korlátozása.

A gabonamagvak és a belőlük készült gabonafélék (cereaáliák) fogyasztásával a szervezetbe kerülő keményítő (összetett szénhidrát) és fehérje mennyisége számottevő. A gabonamagvak többi tápanyagának és összetevőjének a gabonatermékben megmaradt mennyisége az őrléstől és a finomítástól függ. Az élelmi rostok, zsiradékok, vitaminok, ásványi sók, valamint a cereaáliák egyéb biológiailag aktív alkotóelemei elsősorban a csirában és a korpában vannak jelen, ezek mennyisége a finomítás során jelentősen csökken. Az eddigi kutatások elsősorban arra vonatkoztak, hogy általában a gabonafélék fogyasztása gyakorol-e kedvező hatást a daganatképződés megelőzésére, és csak kevés adat van a teljes értékű

gabonafélék hatásait illetően. Annyi mindenképpen megállapítható, hogy a teljes értékű gabonafélék bizonyos daganatok kockázatát csökkentik, a cukorban gazdag táplálkozás pedig feltehetően növeli a nyelöcsőrák kockázatát (28).

Ebből következik, hogy a daganatmegelőző táplálkozásban a teljes értékű gabonaféléknek – barna és magvakat tartalmazó, magokkal megszórt kenyerek, péksütemény, száraztészta, müzli – van lényeges szerepe, ezek naponta többszöri fogyasztása javasolt.

Az alkoholfogyasztás

A túlzott és rendszeres alkoholfogyasztás bizonyítottan növeli a szájüreg-, garat-, gége-, nyelöcső-, máj- és valószínűleg a vastagbél-, végbél- és mellrák kockázatát. Magyarországon a kereskedelemből származó eladott mennyiségből számítva az egy főre jutó etanolterhelés (tisztá, 100%-os alkohol) 10–11 liter/év két évtizede (10), ez 1998-ban a nyolcadik legnagyobb érték volt Európában.

A túlzott és rendszeres alkoholfogyasztás daganatos kockázat növelő veszélye fennáll a lakosság egy részében Magyarországon.

Ajánlás: aki nem iszik, ne kezdje el, aki fogyaszt alkoholt, mértékkel tegye (mérsékelt fogyasztás: egy egység = 10 g tiszta alkoholnak megfelelő ital, azaz 1 dl bor, 2 dl sör, 2 cl tömény ital naponta nőknek, kétszer ennyi férfiaknak) (8).

A vörös húsok fogyasztása

A vörös húsok (marha-, birka-, sertéshús) túlzott mennyiségével jellemezhető táplálkozás valószínűleg növeli a vastag- és végbélrák kockázatát és feltehetően fokozza a hasnyálmirigy-, mell-, dűlmirigy- és vesedaganat kockázatát.

A jelentős tojásfogyasztás feltehetően növeli az végbél-vastagbél daganat kockázatát.

A különféle vegetáriánus táplálkozási formák valószínűleg a szájüreg-, orr-garat-, gyomor-, hasnyálmirigy-, vastag- és végbél-, mell-, petefészek- és hólyagdaganat kockázatának csökkenésével járnak (28).

A fehér húsok (csirke, kacs, pulyka) és a hal fogyasztásával kapcsolatosan a daganatos betegségek kockázatának növekedése nem volt bizonyítható, inkább kockázatcsökkentő hatás valószínűsíthető.

A vörös hús fogyasztásának kockázatnövelő hatására nincs elfogadható magyarázat, feltehetően összefügg a nagyobb zsír- és telített zsír tartalommal, valamint az elkészítéssel.

A grillezés, nyáron sütés valószínűleg növeli a gyomor-, a grillezés, nyáron sütés és a zsiradékban sütés valószínűleg fokozza a vastagbél- és végbélrák kockázatát. A grill- és nyáron sütés hatására a kioldódó zsír rácsöppen a közvetlen lángra, parázsra, sütőlápra és rákkeltő illóanyagok keletkezhetnek belőle, amelyek visszazárlnak a húsról.

A pácolás és füstölés feltehetően növeli az végbél- és vastagbél daganat kialakulásának veszélyét, a pácoláshoz használt nitrit/nitrátvegyületekből rákkeltő anyag keletkezhet a gyomorban. A helytelen, nem

szabályosan végzett füstöléssel szintén kerülhetnek káros anyagok az élelmiszerbe. Nincs arra adat, hogy a rákkeltő anyagok keletkezésével járó ételkészítés és tartósítás Magyarországon milyen mértékben befolyásolná a daganatos betegségek kockázatát. Egyes adatok szerint a dohányzással százszor több nitroamin kerül a szervezetbe, mint a táplálkozással (28).

A háztartások egy főre jutó átlagos húsvásárlása 1999-ben 162 g/nap volt, és az ebből számított egy főre jutó napi vörös hús mennyiség 104 g lehet, azaz valamivel több, mint 10 dkg (11). Érdemes megemlíteni, hogy a háztartás-statisztikában tíz jövedelmi kategória szerint is feldolgozták az egy főre jutó élelmiszer-mennyiségeket, ebből kiderül, hogy 2000-ben a legkisebb jövedelműek esetében 71, a legnagyobb jövedelműek esetében 131 g volt az egy főre jutó napi vörös hús mennyiség. A szakemberek, szakmai bizottságok által ajánlott vörös hús fogyasztás legfeljebb 80 g/nap (28), eszerint Magyarországon a vörös húsok átlagos fogyasztása nagyobb, és a rendszeresen túlzott mennyiséget fogyasztók számára ez kockázati tényező lehet. Magyarországon az átlagos tojásvásárlás 256 db/fő/év, vagyis háromnegyed tojás naponta, ráadásul a vásárolt mennyiség folyamatosan csökken a kilencvenes évek elejétől, ez a mennyiség nem jelent kockázatot (10).

Ajánlás: a vörös hús fogyasztása ne haladja meg a 80 g-ot naponta. A vörös húsok helyett válasszunk a fehér húsok (csirke, kacs, pulyka) és a halak közül. Kerüljük azokat az ételkészítési, tartósítási eljárásokat, amelyek révén a hússal rákkeltő anyagok kerülnek a szervezetbe (28).

Zsiradékbevitel

A túlzott zsiradékbevitel feltehetően növeli a tüdő-, vastagbél-, végbél-, mell- és dűlmirigy daganat, a túlzott állati zsírbevitel feltehetően növeli a tüdő-, mell-, vastagbél-, végbél-, méh- és dűlmirigy daganatos megbetegedésének kockázatát.

A túlzott koleszterinbevitel feltehetően növeli a tüdő- és a hasnyálmirigy rák kialakulásának veszélyét.

Európában a magyar (és német) zsiradék vásárlás volt a legnagyobb 1995-ben (10), ebben az időben a hazai táplálkozásban a zsírból származó energia aránya 38% volt az ajánlott 30% helyett, és a telített zsirokból származó energia aránya 14% volt férfiak és 15%-a nők esetében az ajánlott 10 energia % helyett (2). Magyarországon a férfiak átlagos zsiradékbevitel csaknem kétszer, a nőké mintegy másfélszer nagyobb volt, a férfiak átlagos koleszterinbevitel csaknem kétszer, a nőké mintegy 30%-kal nagyobb volt az ajánlottnál a kilencvenes évek első felében (2).

A fentiekből következik: a daganatos kockázatnövelő túlzott zsiradék-, telített zsír- és koleszterinbevitel veszélye jelen van a hazai táplálkozásban.

Ajánlás: csökkentsük az ételkészítéshez és kenyérenekedéshez használt zsiradék, elsősorban az állati eredetű zsírok mennyiségét, és kerüljük a zsiradékban gazdag élelmiszerek fogyasztását. Ételkészítéshez, kenyérenekedéshez használjunk növényi eredetű zsiradékot, étolajat, margarint. Kerüljük a nyílt láng fölötti

sütést és az étel megégetését. Kerüljük a koleszterinben gazdag állati termékek (belsősegek, szárazkolbászok, hurkafélék, májas felvágottak, tepertő, szalonna, császárhús stb.) rendszeres fogyasztását (28).

Sóbevitel

A túlzott sóbevitel valószínűleg fokozza a gyomorrák kialakulásának veszélyét, és a sózott hal bizonyítottan növeli a garatrák, és valószínűleg a gyomorrák kockázatát.

Magyarországon a férfiak csaknem négyszer, a nők mintegy két és félszer több sót fogyasztottak a kilencvenes évek első felében az ajánlott napi 6 g-nál (2). Miután nem valószínű, hogy azóta a sóbevitel csökkent volna, kijelenthető: a túlzott sóbevitel kockázatonövelő veszélye jelen van a magyarországi táplálkozásban.

Ennek az igen nagy sóbevitelnek a kétharmada az élelmiszerekből származik, az egyharmada pedig az ételek ízesítéséből, sózási szokásainkból.

Ajánlás: a (túlzott) sózás és a sóban gazdag élelmiszerek kerülése (sós rudak, sós mogyoró, sós sütemények, zsiradékban sült krumpli, csipszek, sózott szalonna, sonka, legtöbb húskészítmény, a sajtok többsége, a savanyú káposzta, kovászos uborka). Kevesebb sót kell használni az ételek ízesítéséhez, és felesleges megsózni a zöldpaprikát, paradicsomot, uborkát, retket. Az élelmiszeripar feladata, hogy a szokásos élelmiszerek kisebb sótartalmú változatainak gyártására sor kerüljön a minél közelebbi jövőben.

Zöld tea, maté tea, kávé, forró italok fogyasztása

A zöld tea rendszeres fogyasztása feltehetően csökkenti a gyomorrák kockázatát.

A túlzott kávéfogyasztás feltehetően növeli a hólyagrák kockázatát, a maté tea (igen forrón isszák) fogyasztása feltehetően növeli a száj- és garat-, valamint a nyelőcsőrák veszélyét.

Az igen forró italok gyakori fogyasztása feltehetően fokozza a nyelőcsőrák kockázatát (28).

A túlzott kávéfogyasztás (naponta 5, vagy annál több) nem általánosan jellemző a magyar lakosságra. Elképzelhető, hogy a túlzott kávéfogyasztással kapcsolatosan észlelt hólyagrákkockázat-fokozódás a sok kávé ivók közt a kávézók között gyakoribb dohányzás következménye. A maté tea fogyasztása hazánkban ritka, a forró levelek rendszeres fogyasztása egyéni és nem néptáplálkozási jellemző lehet.

Ajánlás: kerüljük a túlzott kávéfogyasztást és a túl forró levelek, italok élvezetét.

Egyéb tényezők

Mikrobiológiai szennyeződés, mikotoxinok. Az aflatoxinok az *Aspergillus flavus* nevű penészgomba termékei, valószínűleg növelik a májrák kockázatát. Elsősorban a földimogyoró, kukorica, ritkán a pisztácia szennyezői (28, 23). Magyarországon az élelmiszerellenőrzés igen magas színvonalú, aflatoxinnal szennyezett élelmiszer nem kerülhet forgalomba.

Az ochratoxinok a *Penicillium viridicatum* és az *Aspergillus ochraceus* nevű gomba termékei, valószínűleg a szennyezett növényi táplálékot fogyasztó állat belsősegei, valamint a gombával fertőzött gabonamagvak, kávébab, hüvelyesek közvetítésével kerülnek az ember szervezetébe, és feltehetően növelik a máj- és veserák kockázatát (28). A szigorú ellenőrzés következtében Magyarországon nem kerülhet forgalomba ochratoxinnal szennyezett élelmiszer.

Élelmiszer adalék anyagok. Az eléggé elterjedt hiedelemmel ellentétben az élelmiszerekben szokásos mennyiségben jelen lévő adalékanyagok nincsenek kapcsolatban semmilyen rák kialakulásával (28).

Étrendkiegészítők. A gyártók és forgalmazók ajánlásaival ellentétben semmilyen tudományos bizonyíték nincs arra, hogy az egészségesen, változatosan táplálkozó embernek bármilyen étrendkiegészítőre szüksége lenne a daganatos kockázat csökkentése érdekében (28). Nem igazolódtak azok a vélekedések sem, hogy egy-egy tápanyag megadózisa védelmet nyújtana a daganatos betegségek ellen, sőt a β -karotin megadózisok növelték a tüdőrák előfordulását erősen dohányzó férfiakban, illetve azbeszttel dolgozó munkásokban (7, 16).

Jód. A tartósan jódihiányos táplálkozás valószínűleg növeli, a kielégítő jódbevitel csökkenti a pajzsmirigy kockázatát. Célszerű sózáshoz a Magyarországon is forgalomban lévő jódozott kenyhasót használni.

Élelmiszer-biztonság. Bizonyított kockázatsökkentő hatása van a megfelelő tárolásnak, a hűtőszekrény helyes használatának. Ez annak köszönhető, hogy a hűtőszekrény-használattal jelentősen csökkenteni lehetett a sóval történő tartósítás gyakorlatát, valamint a penészedés veszélyét. A zöldség-főzelékfélék, gyümölcsök, gabonafélék száraz, hűvös helyen történő tárolása, a húsok és húskészítmények hűtőben, fagyasztozóban, a tej és tejtermékek hűtőben tárolása így közvetve daganatkockázatot csökkentő hatással rendelkezik (28).

Következtetés

Az egészséges táplálkozással – zöldség-főzelékfélék és gyümölcsök, valamint teljes értékű gabonafélék bőséges fogyasztása mindennap; sovány tej és tejtermékek, sovány húsok és húskészítmények naponta történő fogyasztása; kevés zsiradék, elsősorban kevés állati zsír felhasználása; csökkentett cukorfogyasztás; az alkoholos italok mellőzése vagy mértékletes fogyasztása; a sózás kerülése, illetve jelentős csökkentése; az ételek odaégetésének, nyílt láng fölött való készítésének kerülése – jelentősen csökkenteni lehet a daganatos betegségek kialakulásának veszélyét. Az egészséges táplálkozás Magyarországon megfelelő ismeretek birtokában, kellő odafigyeléssel minden nehézség nélkül megvalósítható.

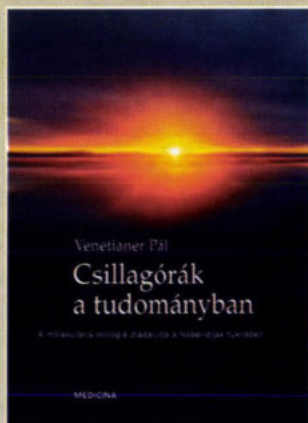
IRODALOM: 1. Biró Gy. (szerk.): Az első magyarországi reprezentatív táplálkozási vizsgálat (1985–1988) eredményei. I. kötet, OTH, Budapest, 1992, 186-249. old. – 2. Biró Gy., Antal M., Zajkás

G.: A magyarországi lakosság egy csoportjának táplálkozási vizsgálata 1992–1994. Népegészségügy, 1996, 77, 3-13. – 3. Björntorp, P.: Obesity. Lancet, 1997, 350, 423-426. – 4. Caltagirone, S., Rossi, C., Poggi A. és mtsai: Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential. Int.J.Cancer, 2000, 87, 595-600. – 5. Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer. J. Natl. Cancer Inst., 1981, 66, 1191-1308. – 6. Fotsis, T., Pepper, M. S., Aktas, E. és mtsai: Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. Cancer Res., 1997, 57, 2916-2921. – 7. Heinonen, O. P., Huttunen, J. K., Albanes, D. és mtsai: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med., 1994, 330, 1028-1035. – 8. Kalant, H., Poikolainen, K.: Moderate drinking: concepts, definitions and public health significance, in: Macdonald, I.: Health Issues Related to Alcohol Consumption. ILSI Europe, Oxford, 1999, 1-26. old. – 9. Knekt, P., Jarvinen, R., Seppanen, R. és mtsai: Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. Am. J. Epidemiol., 1997, 146, 223-230. – 10. Központi Statisztikai Hivatal: Élelmiszermérlegek 1970–1999. KSH, Budapest, 2001, 1-38. old. – 11. Központi Statisztikai Hivatal: Magyar Statisztikai Évkönyv. KSH, Budapest, 2000. 124-125. old. – 12. Lagiou, P., Trichopoulou, A., Hendrickx, H. K. és mtsai: Household budget survey nutritional data in relation to mortality from coronary heart disease, colorectal cancer and female breast cancer in European countries. Eur. J. Clin. Nutr. 1999, 53, 328-332. – 13. Le Marchand, L., Kolonel, L. N., Earl, M. F. és mtsai: Body size at different periods of life and breast cancer risk. Am. J. Epidemiol., 1988, 128, 137-152. – 14. Naska, A., Vaskedís, V. G. S., Trichopoulou A. és mtsai: Fruit and vegetable availability among ten European countries: How does it compare with the „five-a-day” recommendation? Brit. J. Nutr. 2000, 84, 549-556. – 15. Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D.E.C. és mtsai: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am. J. Clin. Nutr., 2001, 74, 418-425. – 16. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D. és mtsai: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 1150-1155. – 17. Pence, B. C., Dunn, D. M.: Nutrition and Women's Cancers. CRC Press, London, 1998, 13-56. old. –

18. Heymsfield, S. B., Allison D. B., Zi-Mian Wang és mtsai: Evaluation of total and regional body composition. In Handbook of obesity. Szerk.: Bray, G. A., Bouchard, C., James, W. P. T. Marcel Dekker Inc, New York, 1998. 41-77. old. – 19. Radimer, S., Siskind, V., Bain, C. és mtsai: Relation between anthropometric indicators and risk of breast cancer among Australian women. Am. J. Epidemiol., 1993, 138, 77-89. – 20. Rodler, I., Zajkás, G.: Hungarian cancer mortality and food availability data in the last four decades of the 20th century. Ann. Nutr. Metab., 2002, 46, 49-56. – 21. Rodler I. (szerk): Táplálkozási ajánlások a felnőtt magyarországi lakosság számára (rövid). Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Programiroda, Budapest, 2002, 1-16. old. – 22. Rodler I. (szerk): Táplálkozási ajánlások a felnőtt magyarországi lakosság számára (részletes). In Útmutató Anyagcsere – Endokrinológia, Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Medition Kiadó, Budapest, 2002, 133-156. old. – 23. Rodler I., Zajkás G.: Táplálkozás és környezet. Táplálkozás-Allergia-Diéta, 2001, 6, 21-29. 24. Rodler I.: A népélelmezés jövője, In Magyar Tudományos Akadémia Közgyűlési Előadások. Szerk.: Beck M., Glatz F., Hámori J. és mtsai, MTA, Budapest, 2001, 1191-1201. old. – 25. Rodler I., Zajkás G.: Első élelmezés- és táplálkozási egészségügyi cselekvési terv Európa számára, 2000–2005., Tisztiorvos, 2001, 4, 15-19. – 26. Swanson, C. A., Patschman, N., Wilbanks, G. D. és mtsai: Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body size distribution., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1993, 2, 321-327. – 27. Serra Majem, L., Ferro-Luzzi, A., Bellizzi, M. és mtsai: Nutrition policies in Mediterranean Europe. Nutr. Rev., 1997, 56, S42-S57. – 28. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, 1997, WCRF/AICR, Washington – 29. WHO Regional Office for Europe: The First Action Plan for Food and Nutrition Policy, WHO European Region, 2000–2005, WHO, 2001. 1-41. old. – 30. Zajkás, G., Bíró, G.: Some data on the prevalence of obesity in Hungarian adult population between 1985–1988 and 1992–1994. Z. Ernährungswiss., 1998, 37 (Suppl 1), 134-135.

(Rodler Imre dr, Budapest, Pf. 52. 1476
e-mail: h8649rod@ella.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

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

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



Doppler-sonográfias keringésvizsgálatok a magzati arteria pulmonalisban

Jakobovits Ákos dr. és Szekeres Lajos dr.

Toldy Ferenc Kórház, Cegléd, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Szekeres Lajos dr.)

Bevezetés: A korai újszülött-halálozás egyik fő oka a tüdő fejletlensége. A fejlődéshez az időfaktoron kívül a jó vérellátás elsőrendű fontosságú. Felvethető, hogy a magzati tüdőkeringés vizsgálati eredményeiből a későbbi működőképességre következtethetünk. **Betegek és módszer:** A szerzők 133 szövődésmenymentes terhességben a szinguláris magzat arteria pulmonalis véráramlásának sebesség hullámformáit vizsgálták színekódolt Doppler-sonográfias készülékkel. A terhességek kora a vizsgálatkor 35 és 41 hét között volt. **Eredmények:** A vizsgált 133 magzat közül 122 (91,7%) esetében sikerült az arteria pulmonalis jobb és/vagy bal ág proximalis szakaszának véráramlás sebesség hullámformáit megjeleníteni. A hullámformák a jobb és a bal arteria pulmonalis proximalis ágában azonosak. Az átlagos pulzatilitás index 3,32 volt. **Következtetés:** A magzati tüdőartéria direkt véráramlásmérése betekintést ad az élettani, valamint a kóros állapotokba, és segíthet az újszülöttkori tüdőbetegségekre veszélyeztetett magzatok felismerésében, illetve a betegség előrejelzésében.

Kulcsszavak: magzati tüdőartéria Doppler-vizsgálata, perinatológia

Doppler velocimetry studies of the fetal pulmonary artery. *Introduction:* One of the main causes of early neonatal death is underdevelopment of the respiratory system. Apart from the time factor the pulmonary circulation is the most important component of lung maturation. It can be anticipated, therefore, that the investigation of the pulmonary circulation offers a key to the assessment of the functional capacity of the fetal lungs. *Material and method:* The authors investigated the velocity wave forms in 133 singleton fetuses in the course normal low risk pregnancies between 35 and 41 weeks gestation utilizing color coded Doppler ultrasonography. *Results:* We were successful in visualizing the blood flow velocity waveforms in the right and/or left proximal pulmonary arteries were visualized successfully in 122 (91,7%) of the 133 cases. The wave forms were identical in the right and left pulmonary arteries. The mean pulsatile index was 3,32. *Conclusion:* Direct measurement of the blood velocity in the pulmonary artery offers insight into the physiologic and pathologic processes in the fetal respiratory system. The relevant observations are likely to be helpful in the prenatal identification of fetuses who are candidates for neonatal pulmonary diseases.

Key words: Doppler velocimetry, fetal pulmonary artery, perinatology

A jelenlegi színekódolt és pulzatilis Doppler-sonográfias készülékek lehetővé teszik az igen kicsiny magzati erek véráramlás sebesség hullámformáinak tanulmányozását is. A tüdő a méhen belül nem életfontos szerv, de a világrajövetel után működése már nélkülözhetetlen. A tüdő megfelelő fejlettsége szükséges, hogy a világrajövetel után képes legyen funkcióját ellátni. A fejlődéshez az időn kívül a jó vérellátás elsőrendű fontosságú. Az arteria pulmonalis vérkeringését – bár a mai műszerek már lehetővé teszik – csak kevesen vizsgálták. Felmerül a remény, hogy a magzati tüdő vizsgálati eredményeiből esetleg a későbbi működőképességre következtethetünk, annál is inkább, mivel a korai újszülötthalálozás egyik fő oka a tüdő fejletlensége. Jelenlegi vizsgálataink során a magzat tüdőartériájának keringését vizsgáltuk normális, szövődésmenymentes terhesség végén.

Terhesek és módszer

Vizsgálatainkat Logiq 400CL típusú, General Electric gyártmányú kombinált, azaz duplex pulzatilis kétdimenziós dinamikus és színekódolt Doppler-sonográfias készülékkel végeztük. A szektor vizsgálófej 3,5 MHz.

Összesen 133 szövődésmenymentes terhesség szinguláris magzatát vizsgáltuk. A terhességek kora 35 és 41 hét között volt, az átlag 38,6 hét.

A szektor-vizsgálófejjel a magzat mellkasának haránt-síkjában a szív azon harántmetszetét kerestük meg, ahol a négy ürege látható. Ez után a vizsgálófejet a szív rövid átmérőjének irányába fordítva a három nagy eret láthatjuk. A tüdőartéria átmérője a legnagyobb elöl, és balra, a vena cava superioré a legkisebb hátul, és jobbra található. Az aorta a kettő között van. A tüdőartéria törzse nagyon rövid, és mindjárt három ágra oszlik: a jobb, a bal tüdőartériára és a ductus venosusra, utóbbi egyenesen folytatódik

(1. ábra). Videopapírszalagon rögzítve vizsgáltuk a véráramlás sebesség hullámformákat. A készülékbe épített mikrokomputer öt egymás utáni áramlángörbe adatából automatikusan számította ki az átlagos értékeket.

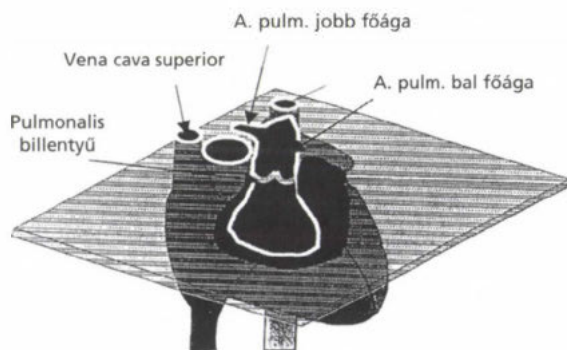
Eredmények

Az arteria pulmonalis törzse a jobb kamrából eredve bal felé fordul, majd felfelé és hátrafelé halad. T alakban vízszintesen elágazódik. Dinamikus ultrahangkészülékkel látható a tüdőartéria törzse, valamint a bifurcatio után a jobb és bal tüdőartéria proximális ága (1. ábra).

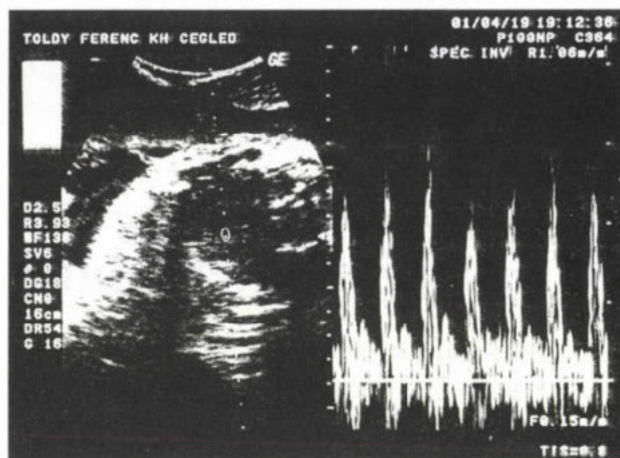
A jobb ág tovább kanyarodik jobb felé és hátulról keresztezi az aorta descendenst, majd a jobb pitvar felett és mögött elfutva a jobb bronchus előtt belép a tüdőkapuba. Bal ága egészen rövid, majd az elágazódástól vízszintesen bal felé halad, és a bal tüdőhílyba lép be. Az arteria pulmonalis egyenes folytatása a ductus arteriosus, amely a vér jelentős részét az aortába vezeti, mivel a magzati életben a tüdőnek nincs szüksége annyi vérré. A világrajövetel után a ductus arteriosus záródik.

A vizsgált 133 magzat közül 122 (91,7%) esetében sikerült az arteria pulmonalis jobb és/vagy bal ág proximális szakaszának a véráramlás sebesség hullámformáit megjeleníteni. A vizsgálat sikertelenségének oka a magzat test- vagy légzőmozgása, kedvezőtlen elhelyezkedése vagy az anya hasfalának vastagsága.

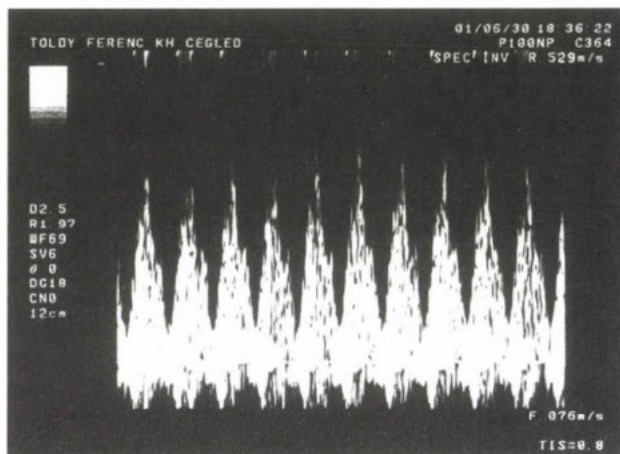
A tüdőartéria proximális szakaszának véráramlás sebesség hullámformái sajátosak, és eltérnek az emberi magzat többi ereinek véráramlás sebesség hullámformáitól. Jellemző a meredek systoles gyorsulás, amit gyors deceleratio követ, így a systolés csúcs vékony, túszerű. Számos esetben a systolés deceleratio egy incisurát képezett, majd ismét acceleratio következett egy újabb, alacsonyabb systolés csúccsal. Ez után egy második incisura következett



1. ábra: Az ún. három nagy ér-látótér. A tüdőartéria a legnagyobb elől és balra, a vena cava superior a legkisebb hátul és jobbra, az aorta a kettő között van. Az arteria pulmonalis törzse T alakban ágazódik el a jobb és bal arteria pulmonalisra, a ductus arteriosus Botalli egyenesen folytatódik (Huggon, I. C.: Prenat. Neonat. Med. 2001, 6, 38–53. után)



2. ábra: 37 hetes magzat jobb arteria pulmonalis proximális szakaszának véráramlás sebesség hullámformái. Túszerű, magas systolés csúcsban végződő ascensio, amit gyors descensus követ incisurával. Egy újabb kisebb systolés csúcs következik egy második incisurával, majd egy diastolés előrefelé áramlás



3. ábra: 38 hetes magzat jobb arteria pulmonalis proximális szakaszának véráramlás sebesség hullámformái. Itt is látható a túszerű systolés ascensio majd descensus. Incisura után ismét kisebb csúcs van, amelyet csökkenő véráramlás sebesség követ. A systolés második csúcs utáni deceleratiót már a következő systolés ascensio követi, vagy esetleg a második csúcs már a diastolés áramlás jele

be, amit diastolés előrefelé áramlás követett (2. ábra). A systolés incisura néha az alapvonal alá érve a regurgitációt jelezte. Előfordult, hogy a második csúcsot már a diastolés előrefelé áramlás követte (3. ábra). Az átlagos pulzatilitási index 3,32 volt.

A hullámformák a jobb és a bal arteria pulmonalis proximális ágában azonosak. A 3. trimeszter vége felé a tüdőerek ellenállása nem növekszik. A systolés csúcs a distalis szakaszban jelentősen alacsonyabb. A magzat magatartása az arteria pulmonalis véráramlás sebesség hullámformáit nem befolyásolta.

Megbeszélés

A Doppler-vizsgálófej optimális elhelyezésével lehetővé válik a jobb és/vagy bal proximális artériaszakasz véráramlás sebesség hullámformáinak megjelenítése (1, 11). A szív jobb kamrájából eredő arteria pulmonalisban a véráramlás Doppler-paramétereiből nem lehet a tüdő keringésére következtetni, mivel az a ductus arteriosuson keresztül folyó véráramlás jellemzőit is tükrözi. Másrészt az emberi magzat perifériás tüdőartériái csak a hozzájuk tartozó tüdőszegmentum ellenállását mutatják. Ezért reális képet csak a jobb vagy bal arteria pulmonalis proximális ág véráramlás sebesség vizsgálatából kaphatunk.

A Doppler-szonográfia lehetővé teszi, hogy a tüdőartéria hemodinamikáját direkt, nem invazív módon vizsgáljuk. A túszerű systolés csúcs a kezdeti gyors acceleratióból és korai deceleratióból ered (3). Emerson és Cartier (3) szerint a túszerű, rövid systolés áramlás gyorsan csökken, és nincs diastolés áramlás. A systolés áramlás incisuráit másodlagos acceleratiók követhetik. Az arteria pulmonalis proximális ágának hullámformáit a viszonylag széles alapú háromszögletes systolés és egy kisebb sebességű diastolés komponens követi (3). A kettős incisura után néha bekövetkező regurgitatio (5, 7) a systolés perfusio végét mutatja. A legtöbb esetben a diastolés előrefelé áramlás lassú. A véráramlás sebességformáinak ezek a különbségei a tüdő vascularis ág kisfokú ellenállásának indirekt jelei.

A tüdőperfusio a terhesség előrehaladásával növekszik, mivel az arteria pulmonalis vascularis ellenállása enyhén csökken, amit a proximális és distális pulzatilis index értékének csökkenése tükröz (7, 8). A perifériás tüdőerek teljes száma a terhesség folyamán növekszik ugyan, az aktív vasoconstrictio azonban fenntartja a tüdő vascularis rendszerében a körforgást a világrajövetelig. Ezzel lehetne magyarázni, hogy a tüdő nagyfokú fejlődése ellenére a tüdőartéria proximális ágában a pulzatilitásindex csak enyhén csökken (7) vagy állandó szinten marad (5). A proximális tüdőartéria-szakaszban mindig kisebb az acceleratiós idő, mint a jobb kamrából kiinduló törzsartériában. A lehetséges magyarázat, hogy a törzsartériában a nyomás mindkét tüdőartéria és a ductus arteriosus Botalli összesített nyomásának eredménye. Lefelé haladva a hilusi ágon a kezdeti systolés áramlás tuskéjének hosszabb és meredekebb deceleratiós szakasza van. Tovább lefelé a hullámformák hasonlóak, de a systolés csúcsebesség folyamatosan csökkenésével és az egész systolés komponens redukciójával társulnak. Az arteriás véráramlás-sebesség jellegzetessége több tényezőtől adódik, ezek

a vascularis nyomás, az ellenállás, a térfogat, a táglékonyság és a kamrai kontraktilitás.

Az acceleratiós időt a tüdőartéria proximális szakaszában összehasonlítva az aorta ascendens proximális szakaszával látható, hogy a magzat tüdőartériájában az átlagos nyomás nagyobb, mint az aortában (6). Sorozatos Doppler-vizsgálatokat végezve a világrajövetel előtt 24 órával és az után 3–4 nappal az acceleratiós idő folyamatosan nő (12).

A tüdőartéria systolés csúcsebessége a növekedésben retardált magzatok 95%-ában szignifikánsan csökken, míg ez az aortában a magzatoknak csak 57%-ában figyelhető meg (4). A tüdőartéria véráramlás sebesség hullámformáit jelentősen befolyásolja a lepeny ellenállásának változása; lehetséges, hogy még jobban, mint a tüdő vascularis ellenállásának módosulása. A tágas ductus arteriosus a tüdőartéria és aorta nyomását kiegyenlítheti (9, 10).

A direkt véráramlásmérés lehetővé teszi a betekintést az élettani, valamint a kóros állapotokba, és segíthet az újszülöttkori tüdőbetegségekre veszélyeztetett magzatok felismerésében, illetve előrejelzésében (2).

IRODALOM: 1. Chaoui, R., Taddei, F., Bast, C. és mtsai: Standardized planes for Doppler sonography of the fetal lung arteries. *Ultraschall Klin. Prax.*, 1996, 10, 118-123. – 2. Chaoui, R., Taddei, F., Rizzo, G. és mtsai: Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998, 11, 173-179. – 3. Emerson, D. S., Cartier, M. S.: The fetal pulmonary circulation. In *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Szerk.: Copel, J. A., Reed, K. L. Raven Press, New York, 1995, 307-323. old. – 4. Groenenberg, I. A., Hop, W. C., Wladimiroff, J. W.: Doppler flow velocity waveforms in the fetal cardiac outflow tract. Reproducibility of waveform recording and analysis. *Ultrasound Med. Biol.*, 1991, 17, 583-587. – 5. Luddy, J. A. M., de Rider, M. A., Wladimiroff, J. W.: Doppler velocimetry in branch pulmonary arteries of normal human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr. Res.*, 1997, 41, 897-901. – 6. Machado, M. V., Chita, S. C., Allan, L. D.: Acceleration time in the aorta and pulmonary artery measured by Doppler echocardiography in the midtrimester normal human fetus. *Br. Heart J.*, 1987, 58, 15-18. – 7. Rasanen, J., Huhta, J. C., Weiner, S. és mtsai: Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 174, 1441-1449. – 8. Rizzo, G., Capponi, A., Chaoui R. és mtsai: Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1996, 8, 87-92. – 9. Rudolph, A. M.: The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation*, 1970, 41, 343-359. – 10. Silverman, N. H.: Acceleration time in the aorta and pulmonary artery measurement by Doppler echocardiography in the midtrimester normal human fetus. *Br. Heart J.*, 1988, 59, 639-640. – 11. Taddei, F., Chaoui, R., Lenz, F. és mtsai: Doppler examination of the fetal left and right pulmonary artery: a methodical study. *Ultraschall Med.*, 1997, 18, 14-18. – 12. Wilson, N., Reed, K., Allen, H. és mtsai: Doppler echocardiographic observations of pulmonary and transvalvular velocity changes after birth and during the early neonatal period. *Am. Heart J.*, 1987, 113, 750-758.

(Jakobovits Ákos dr. Cegléd, Pf. 63. 2701)

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető, s szabaddá teszi azokat, akik szeretik.”

Santayana

**A Merck Sharp & Dohme (MSD)
Magyarország Kft.
NYILVÁNOS PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA
tudományos rendezvényen való részvételre**



A rendezvény neve: IV. Magyar Osteológiai Kongresszus

Helye: Balatonfüred

Időpontja: 2003. május 21–24.

A részvétel tudományos célja:

Az elmúlt egy évben végbement tudományos fejlődés áttekintése az osteoporosis és tágabb értelemben az osteológia területén a hazai és nemzetközi eredmények tükrében.

A rendezvényen való részvétel jellege:

Előadás tartása Poszter bemutatás Hallgató Egyéb:

A pályázótól kérjük, hogy a pályázatában szíveskedjen megjelölni a rá vonatkozó meghatározást.

Az MSD a következő költség(ek)et téríti: regisztráció és szállás

Pályázatot nyújthatnak be mindazon orvos és gyógyszerész végzettségű szakemberek, akiknek posztgraduális képzését a rendezvényen való részvétel a megjelölt témákban elősegíti.

A pályázatban kérjük röviden megjelölni a pályázó szakképzettségét, jelenlegi munkahelyét, beosztását, a szakterületen eltöltött idő hosszát és szükséges továbbá a pályázó jelenlegi tevékenységi körének rövid leírása is. A pályázatnak ki kell térnie arra, hogy a részvétel milyen módon járul hozzá a pályázó szakmai fejlődéséhez, és a rendezvényen hallottakat a pályázó hogyan szándékozik kamatoztatni napi munkája során.

A pályázattal kapcsolatban semmilyen formai elvárás nincs.

A pályázat benyújtásával kapcsolatos információk:

Címzett: **MSD Magyarország Kft., Pályázat Elbíráló Bizottság**
1123 Budapest, Alkotás u. 50.

A benyújtás határnapja: 2003. március 20.

A jelentkezéseket az MSD képviselőiből álló Pályázat Elbíráló Bizottság (PEB) értékeli és választja ki a rendezvényre meghívottak körét. Az elbírálás a fentiekben részletezett szempontok – a részvétel célja, a rendezvényen szerzett ismeretek gyakorlati hasznosításának módja, tevékenységi kör jellege, nyelvismeret, egyéb – szerint történik.

Pályázati eredményhirdetés

Tekintettel a pályázók várható nagy számára, a PEB csak a nyertes pályázóknak küld írásos értesítést 2003. április 15-ig.

Budapest, 2003. február 11.

Életminőség vizsgálata asthma bronchialis és rheumatoid arthritises betegek körében

Mészáros Ágnes és Vincze Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Budapest (igazgató: Vincze Zoltán dr.)

Célkitűzés: A szerzők 228 asthmás és 81 rheumatoid arthritisesben szenvedő beteg életminőségét elemezték. **Módszer:** Vizsgálatukat általános és betegség-specifikus kérdőív segítségével végezték. **Eredmények:** Mind az asthma, mind a rheumatoid arthritis jelentős megterhelést jelent az egyén életminőségére vonatkozóan. **Következtetések:** Annak ellenére, hogy adottak a klinikai vizsgálatok, mégsem tudjuk megfelelően megítélni, hogy a betegek hogyan érzik magukat. A krónikus betegek gondozása során, sokkal nagyobb hangsúllyal kell tehát figyelembe venni a betegek szubjektív, önmaguk által megítélt egészségi állapotát. Ehhez megfelelő, megbízható, gyorsan és egyszerűen kitölthető tesztekre van szükségünk. Erős korrelációt találtak az Euro-QoL (quality of life) és a betegség specifikus kérdőívek használatával kapott eredmények között mind az asthma, mind a rheumatoid arthritis vonatkozásában, így az Euro-QoL megbízhatóan alkalmazhatónak bizonyult a mindennapi gyakorlatban.

Kulcsszavak: életminőség, eredményvizsgálat, asthma, rheumatoid arthritis

Analysis of quality of life among patients suffering from asthma bronchiale or rheumatoid arthritis.

Aims: The authors have analysed the quality of life of 228 asthmatic patients and of 81 patients suffering from rheumatoid arthritis with a general and a disease specific instrument. **Results:** Their results indicate that the subjects experience a lower level of quality of life. Despite the availability the valid clinical tests they can not predict how the patients feel, what is their health status like. **Conclusions:** In every day clinical practice it is necessary to quantify the patients quality of life especially in chronically ill patients. To do so it is important to use reliable instruments which are easy to use. They have found strong correlation between the Euro-QoL and the disease specific instruments both in asthma and rheumatoid arthritis, so they could conclude that the Euro-QoL questionnaire is an easy and reliable instrument in daily practice to assess the quality of life of asthmatics and patients suffering from rheumatoid arthritis.

Key words: quality of life, outcome-analysis, asthma, rheumatoid arthritis

Mi fontos valójában a betegeknek gyógykezelésük kapcsán? Az életük hossza és minősége. Ennek megfelelően minden olyan beteg megelégedett, aki orvosától élethossz-nyereséget és életminőségének javulását kapja.

A terápia eredményjelzői tradicionálisan a fiziológiai és klinikai paraméterek. Ám ezek a paraméterek nem fejezik ki azt, hogy a betegek hogyan érzik magukat kezelésükkel, egészségi állapotukkal kapcsolatban. A WHO egészség definíciója (19) egyértelműen utal arra, hogy az egészség többről szól, mint pusztán a betegség kontrolljáról. Az egészség magában foglalja a páciens szociális és fiziológiai helytállásának javulását is (2).

Az egészséggel összefüggő életminőséget kérdőívek segítségével számszerűsítjük (4, 8, 17). A kérdőíveket aszerint csoportosítjuk, hogy bármely egészségi állapotra vagy csupán egy betegségről alkalmazhatók. Így megkülönböztetünk: 1.) általános kérdőívet, mely, mint nevében is benne van, általános dimenziókat mér, így bármely egészségi állapotra alkalmazható, és 2.) betegségspecifikus kérdőíveket, amelyek, az adott megbetegedésre különösen jellemző specifikus paramétereket veszik figyelembe az életminőség értékelésénél.

Az életminőség-mérés (1, 7, 11, 12, 13, 16, 18) a mindennapi gyakorlat során különösen a krónikus betegek – így például az asthmában és a rheumatoid arthritisesben szenvedők – esetén sürgető, ahol nem a rövid távú túlélés az elsődleges. A gondozás során a betegség kimenetelének teljes spektrumát ábrázolva, szükség van a betegek funkcionális, klinikai, pszichológiai állapotának meghatározására és életminőségének ismeretére.

Vizsgálatunk során célunk volt asthmában és rheumatoid arthritisesben szenvedő betegek életminőségének felmérése, melyet általános és betegspecifikus kérdőív segítségével vizsgáltunk.

Módszerek

Az alkalmazott kérdőívek

Az általános életminőséget mindkét esetben az Euro-QoL kérdőívvel mérjük. *Euro-QoL kérdőív (EQ-5D):* 6 kérdésből és egy vizuális analóg skálából áll. A kérdések a mozgásképességre, önellátásra, a napi tevékenységek elvégzésére,

fájdalomra és szorongásra vonatkoznak. Az utolsó kérdés arra irányul, hogy milyen jelenleg az egyén egészségi állapota, összehasonlítva az egy évvel ezelőttihez képest. A lehetséges válaszok adottak és minden válasz egy empirikusan előre meghatározott súlyszámmal rendelkezik, ennek alapján számolható az az index, amellyel az egészségi állapotot jellemezhető.

Az alábbi betegségspecifikus kérdőíveket alkalmaztuk:

- asthmában: St George's Respiratory Questionnaire (17, 10, 9),
- rheumatoid arthritisben: HAQ Health Assessment Questionnaire (17, 6).

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): Az életminőség három szegmensét vizsgálja az asthma vonatkozásában, amelyek az alábbiak:

- a tüneti (symptom) szegmens (mely az asthma tüneteiére fókuszál),
- az aktivitási (activity) szegmens (olyan tevékenységekre koncentrál, amelyek a nehézlégzés miatti akadályozottság miatt terhelik a beteg életminőségét),
- az „impact” (az asthma mindennapi életre gyakorolt hatását jelenti).

Az életminőséget egy össz- (total) súlyszámmal is jellemzi a kérdőív, amely a tüneti, az aktivitási és az impact score összegeként adható meg. Összesen 50 kérdést tartalmaz, melyre a lehetséges válaszok adottak. Minden válasz a kvalitatív megfeleltetés szerint egy előre meghatározott súlyszámmal rendelkezik, melyekből a válaszok alapján számolhatóak a különböző szegmensek súlyszámai és az összsúlyszám.

HAQ Health Assessment Questionnaire: A reumaszerű, az időskori vázizomzati megbetegedések tanulmányozásában az egyik legelterjedtebb állapotmérő eszköz.

Két fő szempontot vesz figyelembe az életminőség értékelésénél:

- rokkantság,
- diszkomfort és fájdalom.

Rokkantság: Egyrészt a beteg funkcionális képességeit vizsgálja, kérdéseket tesz fel arra vonatkozóan, hogy a beteg igénybe vesz-e az ellátáshoz bármilyen tárgyi vagy emberi segítséget. Nyolc kategóriára kérdez rá, úgy, mint az öltözködés/testápolás, felkelés, étkezés, járás, tisztálkodás, felső végtag funkciók, kézfunkció, házi munka. Kategóriánként két kérdést tartalmaz, melyekkel jól jellemezhető a beteg állapota.

Diszkomfort és fájdalom: az arthritisszel összefüggő fájdalomra, jelenlétére és a fájdalom mértékére vonatkozó kérdéseket tartalmaz.

A kérdőívek kiválasztását indokolja széleskörű nemzetközi alkalmazásuk és az a tény, hogy mindhárom kérdőívet előzetesen adaptálták és validálták a hazai viszonyokra.

Az asthmás betegek adatai

Betegszám: a vizsgálatban 228 ambulánsan kezelt beteg vett részt (16% intermittáló, 28% enyhe, 36% közepesen súlyos, 20% súlyos asthmás, az asthma súlyosságát a GINA klasszifikációs rendszer alapján állapítottuk meg). Betegeink 66%-a nő.

Átlagos életkor: 49,13 év. Kiválasztás módja: random.

A rheumatoid arthritises betegek adatai

Betegszám: a vizsgálatban 81 ambulánsan kezelt beteg adatait elemeztük. Betegeink 88,9%-a nő. Átlagos életkor: 57,28 év. Kiválasztás módja: random.

A vizsgálatokban a részvétel önkéntes volt, mindkét esetben már több éve diagnosztizált betegeket választot-

tunk ki. Az elemzésbe csak az értékelhető kérdőíveket vontuk be, tehát a hiányosan kitöltött kérdőívek kizárásra kerültek.

Statisztikai számítások:

Az adatokat az SPSS számítógépes statisztikai program (Statistical Programme Package for Social Sciences 8.0 verzió) segítségével elemeztük. Adatainkat lépcsőzetes multivariációs analízisnek vetettük alá. 95%-os konfidenciaintervallumot határoztunk meg, az eredményeket szignifikánsnak fogadtuk el, amikor $p \leq 0,05$.

A korrelációs összefüggéseket az alábbiakban adtuk meg: erős korreláció, ha $r \leq 0,5$, közepes korreláció, ha $r = 0,35-0,5$, ill. gyenge korreláció, ha $r = 0,2-0,35$.

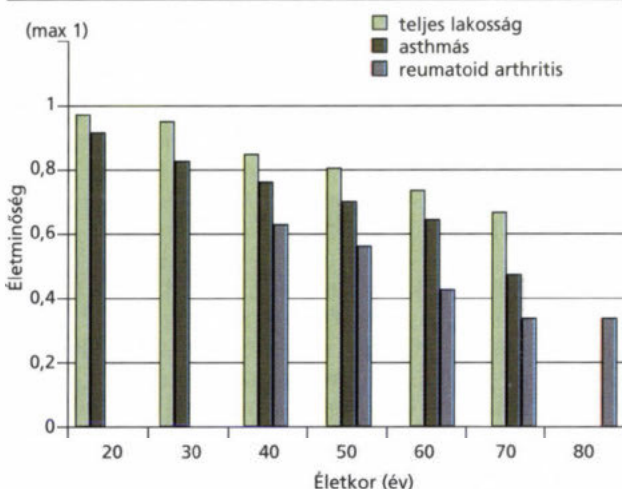
Az asthmás betegek légzés funkciók adatait (FEV_1) %-os formában adtuk meg.

Eredmények, megbeszélés

Eredmények az általános életminőséget mérő eszköz, a Euro-QoL esetén

Vizsgálatunkból egyértelműen látható, hogy mind az asthmás betegek, mind a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek életminősége jelentősen elmarad a teljes, azaz „egészséges” (felnőtt, nem asthmás és nem rheumatoid arthritises beteg) populációhoz képest, az életminőség alakulását a kor előrehaladtával a 1. ábra mutatja be. A teljes lakosságra vonatkozó adatok egy 4000 fős hazai minta adatainak elemzése alapján állnak rendelkezésünkre. Az elképzelhető legjobb egészségi állapotot az 1 súlyszám (azaz 100%) jelöli, a legrosszabb egészségi állapotot a 0 súlyszám (azaz 0%) jelöli.

Látható, hogy a teljes lakosság esetén a 20 évesek életminősége közel 1, azaz 100%, a 70 éves lakosok életminősége sem alacsonyabb 0,7-nél. Az asthmások életminőség értéke 90%-os a 20 éves korosztályban, majd folyamatosan csökken ez a mutató 50%-ra, a 70 éves korcsoportra jellemző értékre. Mivel a rheuma-



1. ábra: Az asthmás és a reumatoid arthritisben szenvedő betegek életminősége a teljes lakossághoz viszonyítva

1. táblázat: Az Euro-QoL (EQ-5D) kérdőív score-értékei az asthma súlyossági kategóriáiban és RA betegeknél

	EQ-5D index	EQ-5D VAS %
Intermittáló asthma	0,93	48
Enyhe asthma	0,76	43
Közepes súlyos asthma	0,65	36
Súlyos asthma	0,52	31
Rheumatoid arthritis	0,43	49

QoL = quality of life (életminőség); VAS = vizuális analóg skála; EQ = Euro-QoL; RA = rheumatoid arthritis

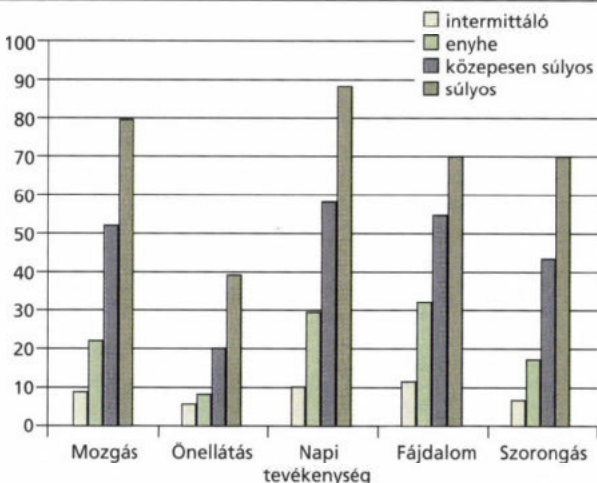
toid arthritis főként az idősebb populációt érinti, ezért az életminőséget a 40 és 80 év között vizsgáltuk elsődlegesen. A rheumatoid arthritis betegek életminősége a kor előrehaladtával 50%-ról 30%-ra csökken.

Az 1. táblázat mutatja be Euro-QoL kérdőív súlyszámértékeit az asthma különböző súlyossági kategóriáiban, illetve rheumatoid arthritises betegeknél. Az EQ-index esetén az 1 súlyszám, az EQ-VAS esetén a 100% jelöli az elképzelhető legjobb egészségi állapotot.

Az Euro-QoL kérdőív szerkezetéből következően közel azonos értéket kellene mutassanak az EQ-index és az EQ-VAS-értékek a vizsgálati csoportban.

Ez az összhang jobban megvalósul a rheumatoid arthritises betegek esetén, az asthmás betegeknél ez azonban nincs meg. Az adatokból látható, hogy a kérdésekre adott válaszokból számolt EQ-index lényegesen jobb életminőséget mutat az asthmásoknál, mint a vizuális analóg skála (EQ-VAS) eredménye. Az eltérés azzal magyarázható, hogy az asthmások életminőségüket rosszabbnak ítélik meg, mint azt funkcionális állapotuk, azaz a kérdőív kérdéseire adott válaszok (EQ-index) összegezéséből következne. A betegség súlyosbodásával egyértelműen csökken a betegek életminősége.

Mivel az asthma esetén lényeges különbségek vannak a betegség súlyosságának tekintetében, ezért betegeink életminőségét a különböző súlyossági kategóriákban vizsgáltuk tovább. Az 2. ábra mutatja be



2. ábra: Az egészségi állapotot jellemző öt paraméter a különböző súlyosságú asthmásoknál (EQ-5D)

2. táblázat: Az egészségi állapot jellemzői korcsoportok szerinti megoszlásban a rheumatoid arthritis betegek körében (EQ-5D)

RA betegek száma	Korcsoportok (év)	EQ index	EQ-VAS %
2	20-29	0,405	65,00
8	30-39	0,495	51,00
23	40-49	0,406	50,35
24	50-59	0,292	47,35
19	60-69	0,385	48,32
3	70-79	0,566	38,33

RA = rheumatoid arthritis; EQ = Euro-QoL; QoL = quality of life (életminőség); VAS = vizuális analóg skála

az Euro-QoL kérdőív különböző szegmenseiben, a kérdéseire adott válaszok alapján az egészségi állapot jellemzőit az asthma súlyosságának függvényében.

Ebben az esetben a pozitív válaszok arányát ábrázoltuk, azaz azt a tény, hogy mennyiben nehezített, illetve terhelt az asthmások életminősége az adott szegmensnek megfelelően. Egyértelműen látszik, hogy a betegség súlyosbodásával a megterhelés egyenes arányban nő. A szegmensek közül betegeinknek a legkevesebb problémát az önellátás jelentette, ezzel ellentétben mind a négy súlyossági kategóriában sok problémát jelentett a mozgáskorlátozottság, ami a napi tevékenységek ellátásában is nehézséget okozott.

A rheumatoid arthritis az életkor előrehaladtával súlyosbodik, ezáltal okozva nagyobb megterhelést a betegek életminőségét illetően. A 2. táblázat mutatja be az Euro-QoL alapján az egészségi állapot jellemzőit a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén korcsoportok szerinti bontásban.

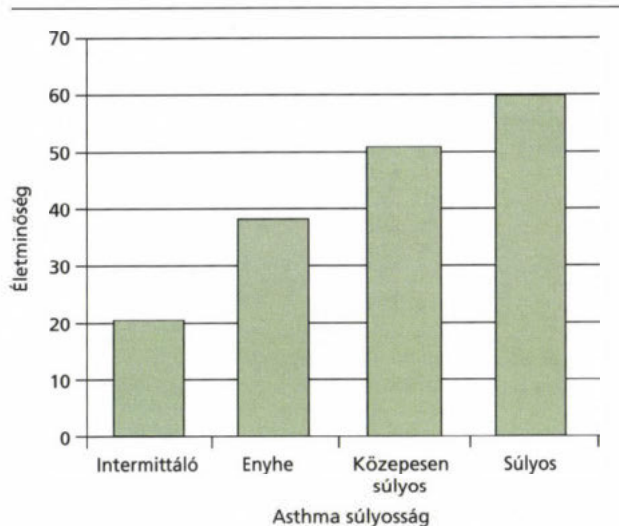
Látható, hogy az 50 és 60 év közötti korcsoportba tartozó betegek életminőség-mutatói a legkedvezőtlenebbek.

Az EQ-index és EQ-VAS-értékek közötti viszonyt vizsgálva elmondható, hogy a rheumatoid arthritises betegek jobbnak ítélték életminőségüket (EQ-VAS), mint a funkcionális állapotuk, azaz a kérdőív kérdéseire adott válaszok (EQ-index) alapján indokolt lenne. Ezen pozitív eltérést magyarázhatja, hogy a rheumatoid arthritises betegek az idő múlásával elfogadják, egyúttal részben megszokják a betegségükkel együtt járó korlátokat, és ezeknek megfelelően alakítják életmódjukat.

Eredmények a betegség specifikus életminőséget mérő eszközök, SGRQ/HAQ esetén

A St. George's Respiratory kérdőív (SGRQ) segítségével a különböző súlyossági osztályba tartozó asthmások életminőségét elemeztük. A betegek életminősége a várakozásnak megfelelően alakult, az asthma súlyosbodásával jelentősen csökkent, melyet a 3. ábra mutat be. Az SGRQ esetén a magasabb értékek rosszabb életminőséget jelölnek. Az asthmagondozás célja tehát ezen értékek csökkentése kell legyen.

A különböző életminőséget mérő eszközök és a légzésfunkció (FEV₁) közötti korrelációs értékeket az



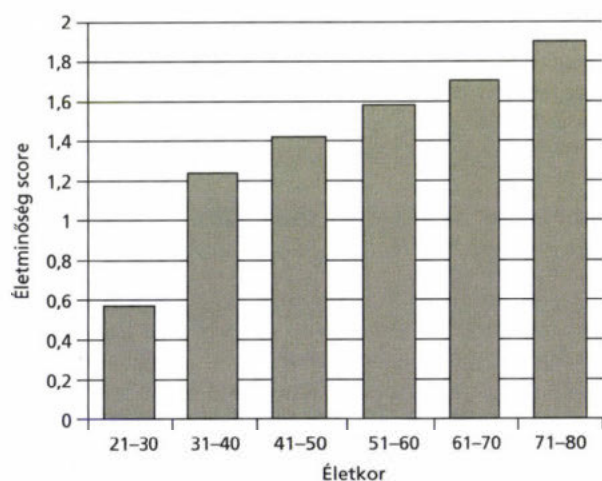
3. ábra: Az SGRQ totál score értékek az asthma súlyosságának függvényében, a maximum %-ában kifejezve
SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire

3. táblázat: Korrelációs együtthatók asthmás betegeknél az Euro-QoL, a SGRQ és a légzésfunkciós értékek között

	Euro-QoL	SGRQ	FEV ₁ %
Euro-QoL	1	-0,68	0,21
SGRQ	-0,68	1	0,28
FEV ₁ (%)	0,21	0,28	1

QoL = quality of life (életminőség); SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire

asthma vonatkozásában a 3. táblázat foglalja össze. Az SGRQ és az Euro-QoL kérdőív között erős korrelációt kaptunk ($r = -0,68$). A negatív korrelációs együttható a két kérdőív közötti fordított arányosságot jelöli, hiszen az Euro-QoL esetén a magasabb érték magasabb, jobb életminőséget jelöl, ezzel ellentétben a magasabb SGRQ score-ok rosszabb életminőséget jelentenek.



4. ábra: A HAQ súlyszámai rheumatoid arthritis betegeknél az életkor előrehaladtával a maximum %-ában kifejezve
HAQ = Health Assessment Questionnaire

4. táblázat: Korrelációs együtthatók rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az Euro-QoL és a HAQ értékei között

	Euro-QoL	HAQ
Euro-QoL	1	-0,63
HAQ	-0,63	1

QoL = quality of life (életminőség); HAQ = Health Assessment Questionnaire

A légzésfunkció (FEV₁ %) és az életminőség között gyenge korreláció áll fenn mind az Euro-QoL, mid pedig a SGRQ esetén ($r_{\text{Euro-QoL}} = 0,21$; $r_{\text{SGRQ}} = 0,28$). Hasonlóan alacsony korrelációs értékekről számolnak be az irodalmi hivatkozások (5, 14, 15). Tehát annak ellenére, hogy az asthmás betegeknél „normális” a légzésfunkciójuk, mégis rossz életminőség-mutatókkal rendelkezhetnek. Gyakran előfordul, hogy javul ugyan a beteg klinikai állapota, ám életminősége változatlan marad.

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén a kor függvényében vizsgáltuk az életminőséget a betegség-specifikus HAQ kérdőív segítségével. A HAQ score-értékeket a kor függvényében a 4. ábra mutatja be. A HAQ esetén is a magasabb értékek rosszabb életminőséget jelölnek.

A különböző életminőséget mérő eszközök közötti korrelációs értékeket a rheumatoid arthritis vonatkozásában az 4. táblázat foglalja össze.

A HAQ és az Euro-QoL kérdőív között szintén erős korrelációt kaptunk ($r = -0,63$). A negatív korrelációs együttható ez esetben is a két kérdőív közötti fordított arányosságot jelöli, hiszen ez esetben is a magasabb Euro-QoL score-értékek jobb életminőséget jelölnek, ezzel ellentétben a magasabb HAQ score-ok rosszabb életminőséget jelentenek.

Következtetés

Az adatokból látható, hogy asthmában és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek életminősége lényegesen alacsonyabb, mint összehasonlítva a teljes lakosságé. Életvitelük több ponton nehezített, betegségük jelentős megterhelést jelent az egyén számára. Annak ellenére, hogy adottak a megfelelő objektív klinikai vizsgálatok, mégsem tudjuk megfelelően megítélni, hogy a betegek hogyan érzik magukat. A gondozás során tehát sokkal nagyobb hangsúllyal kell figyelembe venni a betegek szubjektív, önmaguk által megítélt egészségi állapotát, azaz életminőségét.

Láthatjuk, hogy számos érv szól amellett, hogy megbízható módon feltárjuk a beteg életminőségét (3), és annak ismeretét kamatoztassuk a gondozás során. Ehhez megfelelő, megbízható, gyorsan és egyszerűen kitölthető tesztekre van szükség. Mivel erős korrelációt találtunk az Euro-QoL és a betegség-specifikus kérdőívek között mind az asthma, mind a rheumatoid arthritis vonatkozásában, így a

mindennapi gyakorlatban jól alkalmazható ezen betegek körében az Euro-QoL kérdőív, mely könnyen kitölthető és egyszerűen értékelhető. Mindehhez szervesen csatlakozik a beteg valódi gondozásba vétele, a megfelelő betegoktatás, az öngondozási programok széleskörű elterjesztése.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton szeretnénk megköszönni munkánkhoz nyújtott segítségét dr. Magyar Pálnak, dr. Bártfai Zoltánnak, dr. Bálint Gézának, dr. Héjj Gábornak, dr. Hódinka Lászlónak és dr. Szebenyi Bélának

IRODALOM: 1. *Abdulwadod, O., A., Abramson, M., J., Forbes, A., B. és mtsa:* The relationship between patients' related variables in asthma: Implications for asthma management. *Respirology*, 2001, 6, 105-112. – 2. *Bergner, M.:* Measurement of health status. *Med. Care*, 1985, 23, 696-704. – 3. *Carone, M., Jonse, P., W.:* Health status „quality of life”, *Eur. Respir. J.*, 2000, 5, 22-23. – 4. *Drummond, M., F.:* Methods for the Economic Evaluation of the Health Care Programs. Oxford University Press, 1997. – 5. *Ehrs, P., O., Aberg, H., Larson, K.:* Quality of life in primary care asthma. *Perpir. Med.*, 2001, 95, 22-30. – 6. *Fries, J., F., Spitz, P., W., Young, D., Y.:* The dimensions of health outcomes: The health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J. Rheumatol.*, 1982, 9, 7889-793. – 7. *Gernano, D., Misajon, R., Cummins, R., A.:* Quality of life and sense of coherence in people with arthritis. *J. Clin. Psychol. Med. Settings.*, 2001, 8, 253-261. – 8. *Hyland, M., E., ley, A., Fisher, D., W. és mtsa:* Measurement of psychological distress in asthma and asthma management programmes. *Br. J. Clin. Psychol.*, 1995, 34,

601-611. – 9. *Jones, P., W., Quick, F., H., Baveystock, C., M. és mtsa:* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 1321-1327. – 10. *Jones, P., W., Quick, F., H., Baveystock, C., M.:* The St. George's Respiratory Questionnaire. *Resp. Med.*, 1991, 85, (Supplement B), 25-31. – 11. *Juniper, E., F., Norman, G., R., Cox, F., M. és mtsa:* Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2001, 18, 38-44. – 12. *Juniper, E., F.:* Using humanistic health outcomes data in asthma. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19, 13-19. – 13. *Kinght, M., Stewart-Bowenm, S., Fletcher, L.:* Estimating health needs: The impact of a checklist of conditions and quality of life measurement on health information derived from community surveys. *J. Public Health Med.*, 2001, 23, 179-186. – 14. *Quick, F., H., Baveystock, C., M., Wilson, R. és mtsa:* Influence of demographic and disease related factors on the degree of distress associated with symptoms and restriction on daily living due to asthma in six countries. *Eur. Respir. J.* 1991, 4, 167-171. – 15. *Quick, F., H., Jones, P., W.:* Patients' perception of distress due to symptoms and effects of asthma on daily living and an investigation of possible influential factors. *Clin. Sci.*, 1990, 79, 17-21. – 16. *Sadamoto, K., Fukuya, H., Saito, E.:* What is the factor that most influences QoL among rheumatoid arthritis patients? *Mod. Rheumatol.*, 2001, 11, 52-55. – 17. *Silker, B.:* Quality of life and Pharmacoeconomics in clinical practice. Second edition. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1996. – 18. *Suurmeijer Th., P., B., M., Waltz, M., Moum, T. és mtsa:* Quality of life in the first years of rheumatoid arthritis: Results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Care Res.*, 2001, 45, 111-121. – 19. World Health Organisation: The First Ten Years of the WHO. Geneva, Switzerland, 1958.

(Mészáros Ágnes, Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9, 1092)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó hatással 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.

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



**A Merck Sharp & Dohme (MSD)
Magyarország Kft.
NYILVÁNOS PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA
tudományos rendezvényen való részvételre**



A rendezvény neve: Magyar Reumatológusok Egyesülete 2003. évi Vándorgyűlése

Helye: Szeged Időpontja: 2003. október 9–12.

A részvétel tudományos célja:

Az elmúlt egy évben végbement tudományos fejlődés áttekintése az osteoporosis és tágabb értelemben az osteológia területén a hazai és nemzetközi eredmények tükrében.

A rendezvényen való részvétel jellege:

Előadás tartása Poszter bemutatás Hallgató Egyéb:

A pályázótól kérjük, hogy a pályázatában szíveskedjen megjelölni a rá vonatkozó meghatározást.

Az MSD a következő költség(ek)et téríti: regisztráció és szállás

Pályázatot nyújthatnak be mindazon orvos és gyógyszerész végzettségű szakemberek, akiknek posztgraduális képzését a rendezvényen való részvétel a megjelölt témákban elősegíti.

A pályázatban kérjük röviden megjelölni a pályázó szakképzettségét, jelenlegi munkahelyét, beosztását, a szakterületen eltöltött idő hosszát és szükséges továbbá a pályázó jelenlegi tevékenységi körének rövid leírása is. A pályázatnak ki kell térnie arra, hogy a részvétel milyen módon járul hozzá a pályázó szakmai fejlődéséhez, és a rendezvényen hallottakat a pályázó hogyan szándékozik kamatoztatni napi munkája során.

A pályázattal kapcsolatban semmilyen formai elvárás nincs.

A pályázat benyújtásával kapcsolatos információk:

**Címzett: MSD Magyarország Kft., Pályázat Elbíráló Bizottság
1123 Budapest, Alkotás u. 50.**

A benyújtás határnapja: 2003. március 30.

A jelentkezéseket az MSD képviselőiből álló Pályázat Elbíráló Bizottság (PEB) értékeli és választja ki a rendezvényre meghívottak körét. Az elbírálás a fentiekben részletezett szempontok – a részvétel célja, a rendezvényen szerzett ismeretek gyakorlati hasznosításának módja, tevékenységi kör jellege, nyelvismeret, egyéb – szerint történik.

Pályázati eredményhirdetés

Tekintettel a pályázók várható nagy számára, a PEB csak a nyertes pályázóknak küld írásos értesítést 2003. április 30-ig.

Budapest, 2003. február 11.

Atópiás dermatitis előfordulási gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében

Harangi Ferenc dr.¹, Hartmann Ágnes dr.¹, Lőrinczy Katalin dr.¹, Schneider Imre dr.² és Sebők Béla dr.³

Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkorház, Pécs (igazgató: Sulyok Endre dr.)¹
Pécsi Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Farkas Beatrix dr.)²
Dorozsmai és Társa Egészségügyi Bt., Pécs³

Bevezetés: Az elmúlt évtizedekben a gyermekkori atópiás dermatitis (AD) prevalenciája világszerte jelentősen emelkedett. Általánosan ismert, hogy Magyarországon is egyre több az AD-es betegek száma, de nagyobb népességre kiterjedő prevalenciavizsgálat eddig nem történt. **Módszer:** A szerzők kérdőív segítségével vizsgálták iskolásgyermekek körében az AD előfordulási gyakoriságát. Egy nagyváros (Pécs) és három kisebb település (Bóly, Magyarbóly, Villány) 1454 (771 lány, 683 fiú), 6–14 éves korú gyermekének adatait dolgozták fel. **Eredmények:** A Schultz-Larsen-féle kérdőív standard pontértékeit alkalmazva az AD prevalenciája 15,1%-nak bizonyult; a nagyvárosi iskolákban magasabb (16,5%), a kisebb települések iskoláiban alacsonyabb (13,7%) értékeket kaptak. A lányok körében az AD előfordulási gyakorisága (15,9%) valamivel magasabb volt, mint a fiúknál (14%); ez a különbség a nagyvárosi iskolákban kifejezettebb volt (18,2% ill. 14,8%). Az AD tünetei első alkalommal 58,8%-ban két éves kor előtt jelentkeztek, a nagyvárosi iskolákban szignifikánsan magasabb gyakorisággal (63,5%), mint a kisebb településeken (52,6%). A 221 AD-es beteg közül 38-nak (17,1%) volt asthmája és 93-nak (42,1%) szénanáthája. Az AD-esnek tartható gyermekek családi anamnézise (szülők, testvérek, nagyszülők körében) atópiás betegségre nézve 72,8%-ban pozitív volt. **Következtetések:** Az eredmények a Baranya megyei iskolás gyermekekben az AD magas prevalenciájára utalnak, elérik vagy megközelítik a jóléti államokban észlelt igen magas értékeket.

Kulcsszavak: atópiás dermatitis, prevalencia, gyermekkori

Prevalence of atopic dermatitis in school children in Baranya county. *Introduction:* The prevalence of atopic dermatitis (AD) in children has significantly increased worldwide in the past decades. Although it is well known that the number of AD patients has also been growing in Hungary no prevalence studies on a given population have been performed so far. *Methods:* The present research investigated the prevalence of AD in school children by means of questionnaires. The data of 1454 (771 girls, 683 boys) children aged 6–14 years in a big city (Pécs, Hungary) and three small settlements (Bóly, Magyarbóly, Villány; Hungary) were analyzed. *Results:* Applying the standard point values of the Schultz-Larsen questionnaire the prevalence of AD accounted for 15.1%; it was higher in the big city (16.5%) and lower in the small settlements (13.7%). In girls the prevalence of AD (15.9%) was greater than in boys (14%); this difference was more remarkable in the big city (18.2% vs. 14.8%). The first symptoms of AD appeared before the age of two in 58.8% and it was significantly higher in the big city (63.5%) as in the small settlements (52.6%). Among the 221 AD patients there were 38 patients (17.1%) with asthma and 93 (42.1%) with allergic rhinitis. The AD family (parents, brothers and sisters, great parents) proved to be positive in 72.8%. *Conclusions:* The results indicate the high prevalence rate of AD in school children in Baranya County, Hungary reaching or nearly approaching the significantly high values registered in the welfare countries.

Key words: atopic dermatitis, prevalence, childhood

Az elmúlt évtizedekben a gyermekkori atópiás dermatitis (AD) prevalenciája világszerte jelentősen emelkedett (1, 6, 9, 12, 14, 18). 1960 előtt a nyugati országokban 2–3% volt az AD előfordulási gyakorisága a gyermekek körében, 1970 táján 9–12% (15). A legfrissebb közlések Észak- és Nyugat-Európából, az USA-ból, Ázsiából, Ausztráliából 15–24%-os gyakoriságról számolnak be (4, 5, 9, 10, 16, 19, 20, 21). Legutóbb egy japán tanulmányban arról ol-

Rövidítések: AD = atópiás dermatitis; AR = allergiás rhinitis; BA = bronchialis asthma

vashattunk, hogy régiójukban az 1985–1997 közötti állandó prevalenciaemelkedés 1993-ban érte el a tetőpontot (24,1%) és azt követően mérsékelt csökkenés, ill. stagnálás következett be (23).

Általánosan ismert, hogy Magyarországon is egyre több az AD-es betegek száma, de nagyobb népességre kiterjedő prevalenciavizsgálat, vagy a betegség kialakulásában szerepet játszó genetikai háttérre és a provokáló tényezőkre vonatkozó felmérés a legutóbbi évekig alig történt. 1990-ben Gönczi és mtsai (7) 14–18 éves gyermekek körében allergológiai szűrővizsgálatokat végzett, és az atópiás dermatitis (urtica-

riát is beszámítva) előfordulását 6,1%-os gyakoriságúnak találta. 1997-ben Bakos és mtsai (2) AD-ben szenvedő betegekben a prognosztikai faktorok jelentőségét, valamint 0–18 éves gyermekek körében az AD prevalenciáját vizsgálta: fiúkban 2,53%-os, lányokban 3,18%-os gyakoriságot észlelt (3). Munkacsoportunk 2000–2001-ben AD-ben szenvedő gyermekek körében komplex kérdőíves felmérést végzett Baranya megyében a családi atópiás anamnézisre, a családi struktúrára, a közösség látogatására, az otthoni környezetre és a táplálásra vonatkozóan (8, 17). Az eredmények alátámasztották a genetikai háttér fontosságát, és bemutatták a betegek környezetében fellelhető ismert és gyanított provokáló tényezők jelentőségét az AD kialakulásában. 2002 februárjában a Baranya megyei iskolás gyermekek körében az AD előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk. A részletes eredményeket az alábbiakban ismertetjük.

Beteganyag, módszer

A kérdőíves felmérést Baranya megye öt általános iskolájában végeztük; egy nagyváros (Pécs) két iskolájában és három kisebb település (Bóly, Magyarbóly, Villány) egy-egy iskolájában. Ismeretes, hogy mindegyik település az ország déli részén található, ahol kontinentális éghajlati viszonyok a jellemzők, mediterrán vonásokkal. Az iskolák valamennyi I–VIII. osztályba járó, 7–14 éves korú, fiú és lány tanulóját bevontuk vizsgálatainkba. Az átlagos életkor 10,55 év volt, a fiúké 10,7 év, a lányoké 10,4 év.

A felmérés 2002 februárjában, a Kutatásaitikai Bizottság és az iskolaigazgatók engedélyével, a pedagógusok segítségével történt. Az osztályfőnökök a kérdőíveket tájékoztató levél és szülői beleegyezési nyilatkozat kíséretében elküldték a tanulókkal a szülőknél, és ők kitöltötték azokat. A kitöltött kérdőíveket az iskolában összegyűjtötték, és a feldolgozás helyére visszajuttatták. A kérdőívek átlá-

1. táblázat: Atópiás dermatitis kérdőív

	igen	nem	nem tudom	pontérték
1/a Volt-e gyermekének viszkető bőrkiütése (ekcémája)*?				
Könyök- és/vagy térdhajlatban	igen	nem	nem tudom	15
Csukló- és/vagy bokáján	igen	nem	nem tudom	15
Arcon és/vagy nyakon	igen	nem	nem tudom	5
Kézen, karon és/vagy lábon	igen	nem	nem tudom	5
(Ha az összes válasz „nem”, akkor a 3. kérdéstől folytassa!)				
1/b Ha az előző kérdésnél legalább egy „igen” válasz van, jelölje meg, eddig hányszor volt viszkető kiütése (ekcémája)*?				–
egyszer (Ha ezt húzta alá, akkor a 3. kérdéstől folytassa!)				
2–3-szor				
4-szer vagy többször				
1/c Ha többször volt gyermekének viszkető kiütése (ekcémája), jelölje meg mikor volt először*?				
2 éves kor előtt				20
2–5 éves kor között				10
5 éves kor után				5
2/a Még mostanában is jelentkezik viszkető kiütés (ekcéma) gyermekén*?	igen	nem		–
2/b Ha gyermekén viszkető kiütés (ekcéma) már nem jelentkezik, mikor fordult elő utoljára*?				
1 éves kor előtt				0
1–2 éves kor között				5
3–5 éves kor között				10
5 éves kor után				20
3. Az alábbi panaszok közül melyik fordult elő gyermekénél*?				
Rendszerint száraz bőr	igen	nem	nem tudom	5
Bőrgyulladás ruhaneműtől	igen	nem	nem tudom	5
Bőrviszketés izzadáskor	igen	nem	nem tudom	5
Bőrviszketés vagy szárazság csökkenése vagy fokozódása évszakváltáskor	igen	nem	nem tudom	5
Bőrviszketés vagy szárazság fokozódása izgalom (stressz) hatására	igen	nem	nem tudom	5
4. Mondta-e Önnek az orvos, hogy gyermeke ekcémás*?	igen	nem	nem tudom	–
5/a Az elmúlt 12 hónapban volt-e gyermekének ziháló vagy sipoló légzése (fulladása)*?	igen	nem	nem tudom	10
5/b Mondta-e Önnek az orvos, hogy gyermeke asztmás*?	igen	nem	nem tudom	10
6. Volt-e gyermeke szénanáthás (orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés)*?	igen	nem	nem tudom	10
7. Gyermeke testvérének, szüleinek, nagyszüleinek van-e az alábbi betegségek valamelyike*?				
Ekcéma	igen	nem	nem tudom	10
Asztma	igen	nem	nem tudom	10
Szénanátha	igen	nem	nem tudom	10
8. Gyermeke kezelése során használt-e egy hónapnál hosszabb ideig szteroid tartalmú kenőcsöt (pl. Elocom, Ftrocort, Flucinar, Locoid, Laticort, Hydrocortison stb. – akár hígított formában)*?	igen	nem	nem tudom	–

*a megfelelő választ kérjük aláhúzni

2. táblázat: Atópiás dermatitis prevalenciája iskolás gyermekek körében

	Nagyvárosban (%)	Vidéken (%)	Összesen (%)
Feldolgozott kérdőívek	762	692	1454
fiú	373	310	683
lány	389	382	771
AD-es gyermekek	126 (16,5)	95 (13,7)	221 (15,1)
fiú	55 (14,7)	41 (13,2)	96 (14)
lány	71 (18,3)	54 (14,1)	125 (16,2)
2 éves kor előtt AD-esek	80 (63,5)	50 (52,6)	130 (58,8)
fiú	34 (61,8)	21 (51,2)	55 (57,3)
lány	46 (64,8)	29 (53,7)	75 (60)

gosan 74%-ban érkeztek vissza, iskolánként 69–80% között változott a visszaérkezési arány. Összesen 1481 kérdőívet dolgoztunk fel, ebből 1454 volt maradéktalanul értékelhető, 27 esetben a válaszadó vagy nem tüntette fel a gyermek nemét, vagy nem egyezett bele a kitöltésbe. A kérdőív anonim volt, a betegségtünetekre vonatkozó kérdések mellett a gyermek nemére és születési évére vonatkozó kérdéseket tartalmazott. Az általunk használt kérdőív (1. táblázat) a *Laughter és mtsai* (10) által módosított Schultzs–Larsen-féle kérdőívnek felelt meg (16). A 1–4. kérdések a betegségtünetek lokalizációjára, előfordulási gyakoriságára, első és utolsó jelentkezésének időpontjára, valamint a lehetséges provokáló tényezők fennállására irányultak, a 4–8. kérdések az egyén atópiás kísérőbetegségeit, családi anamnéziséit és a corticosteroid készítmények alkalmazásának gyakoriságát voltak hivatottak tisztázni. Az értékelésnél a Schultzs–Larsen-féle kérdőív standard pontértékeit vettük figyelembe (a pontértékeket a szülőkhöz eljuttatott kérdőíveken nem tüntettük fel); az 50, vagy annál nagyobb pontértékű egyéneket tartottuk AD-esnek, amennyiben az 1/a kérdésnél legalább egy „igen” válasz és az 1/b kérdésnél a válasz nem az „egyszer” volt; ily módon a szenzitivitás 94,4%, a specificitás 77,6%, a pozitív prediktív érték 60,7%, a negatív prediktív érték 97,4% volt (9, 15).

Az eredmények statisztikai értékelését Fisher-teszttel végeztük.

Eredmények

Atópiás dermatitisesnek az 1454 gyermekből (683 fiú, 771 lány) 221 (15,1%) bizonyult, a nagyvárosi iskolákban 126 (16,5%), a kisebb vidéki települések iskoláiban 95 (13,7%). A lányok körében 125 (16,2%), a fiúk körében 96 (14%) volt AD-es. A nemek közötti különbség a nagyvárosi iskolákban kifejezettebb volt: 71 (18,3%) lány és 55 (14,7%) fiú; a kisebb településeken a különbség nem volt számottevő: 54 (14,1%) lány és 41 (13,2%) fiú (2. táblázat). A különbségek sem a nemek, sem a települések közötti relációban nem voltak szignifikánsak.

Az AD tünetei első alkalommal 130 (58,8%) gyermekben már két éves kor előtt jelentkeztek, a nagyvárosi iskolákban 80 (63,5%), a kisebb településeken pedig 50 (52,5%) gyermekben; a nagyvárosi fiúk és a vidéki fiúk, valamint a nagyvárosi lányok

és vidéki lányok közötti eltérés is jelentős volt (61,8% és 51,2%, valamint 64,8% és 53,7%); a különbségek mindkét nemben a települések között szignifikánsnak bizonyultak.

A kérdőív 4–8. kérdéseinek eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze. A 4. kérdésre adott válaszok alapján megállapíthattuk, hogy az összes megkérdezett 10,3%-ában, míg az AD-esnek bizonyultak 55,6%-ában tartotta az orvos a gyermeket ekcémásnak.

Az 5/a kérdésre kapott válaszok alapján megállapítható, hogy az összes választ adó szülő a gyermekek 4,1%-ában, míg az AD-esnek bizonyultak 11,4%-ában észlelt ziháló vagy sipoló légzést, fulladást. Az 5/b kérdésre választ adók 8,2%-ában, az AD-esnek tartottak 17,1%-ában tartotta az orvos a gyermeket asthmásnak.

A 6. kérdésre adott válaszokból megállapítottuk, hogy az összes megkérdezett 26,8%-a, az AD-esnek bizonyultaknak pedig 42,1%-a bizonyult szénanáthásnak.

A 7. kérdésre a választ adók 44,4%-a, az AD-esnek tartottaknak 72,8%-a rendelkezett pozitív családi anamnézissel atópiás betegségekre nézve. Felhívjuk a figyelmet, hogy a kérdés nemcsak a testvérrre, szülőkre vonatkozott, hanem a nagyszülőkre is.

A 8. kérdés válaszait értékelve kiderült, hogy az összes megkérdezett 11,2%-a, míg az AD-esnek bizonyultak 46,1%-a alkalmazott corticosteroid kenőcsöt egy hónapnál hosszabb ideig.

3. táblázat: Atópiás dermatitises (AD) gyermekek jellemzői

	A kérdőíves felmérésben részt vett	
	AD-nek tartott gyermek (%)	összes gyermek (%)
Ekzémásnak tartotta az orvos	123/221 (55,6)	150/1454 (10,3)
Asthmásnak tartotta az orvos	38/221 (17,1)	120/1454 (8,2)
Allergiás rhinitis szerepelt az anamnézisben	93/221 (42,1)	390/1454 (26,8)
Pozitív családi anamnézis	161/221 (72,8)	646/1454 (44,4)
Tartósan corticosteroid tartalmú kenőcsöt használt	102/221 (46,1)	164/1454 (11,2)

Kérdőíves felmérésünk alapján tehát Baranya megyében a 7–14 éves iskolás gyermekek körében az AD prevalencia 15,1%. Ez az eredmény eléri, vagy megközelíti a fejlett országokban észlelt igen magas előfordulási gyakoriságot. Mivel kérdőívünk lényegében megegyezett az elmúlt években Észak-Európában és az USA Oregon államban végzett felmérés kérdőívével, eredményeinket először hozzájuk viszonyítjuk: Dániában 22,9%, Németországban 13,1%, Svédországban 15,5%, Oregon államban pedig 17,2% volt az AD prevalenciója (10, 16). Hasonlóképpen magas, vagy még magasabb ez az érték a sarkvidéki Kola-félszigeten: 15,5% (5), Singaporeban: 20,8% (20), Japánban: 21–24,1% (19, 23). Az ISAAC tanulmány (21) a világ 56 országában végzett felmérés eredményeit tartalmazza: Európában a legmagasabb prevalenciaértékek Skandináviában és Nagy-Britanniában, közepesen magas értékek Nyugat-Európában és viszonylag alacsonyabb értékek Kelet-Európában (a volt szocialista országokban) fordultak elő.

Érdeemes megjegyezni, hogy hazánkban az elmúlt évtizedben *Gönczi és mtsai* (7) és *Bakos és mtsai* (3) felméréseik során a kérdőíves feldolgozást fizikális vizsgálattal és bőrpróbával egészítették ki, ill. „csak” fizikális vizsgálattal végezték, ezért adataik összehasonlításra kevésbé adnak lehetőséget.

Figyelemre méltó a volt Nyugat- és Kelet-Németországban észlelt prevalenciakülönbség fokozatos megszűnése a két országrész egyesítése óta, a keleti országrészben bekövetkezett gyors életmódváltással, a terjedő nyugati életvitellel magyaráznak (12).

Többen hangsúlyozzák, hogy az AD prevalenciájában sokkal inkább észlelhetünk különbséget az egyes országok, kontinensrészek között, mint az egyes országokon belül; véleményünk szerint érdekes ez utóbbira is figyelmet fordítani. *McNally és mtsai* (11) a Nagy-Britannián belüli geográfiai eltéréseket mutatták be: a legnagyobb prevalenciát az Északi-Felföldön, a keleti, déli, délkeleti országrészben és Londonban észlelték. Az eltérések az egyes régiók környezeti tényezőiben és az ott élő emberek életmódjában meglévő különbségekkel magyarázták. *Laughter és mtsai* (10) Oregon államban szignifikáns különbséget észleltek a városi és vidéki gyermekek AD prevalenciájában (18,8%, ill. 13,9%). Finnországban *Pöysä és mtsai* (14) csak elhanyagolható különbséget tapasztaltak a vizsgált három régióban, de a legmagasabb értéket a déli urbanizált területen találták. Saját felmérésünk is kimutatható különbséget regisztrált a nagyvárosi és vidéki települések között (16,5%, ill. 13,7%). A különbséget mi is a környezeti tényezőkben és az életstílusban fellelhető eltérésekkel magyarázzuk. A hátrányos környezeti tényezők között a lakókörnyezetben megtalálható háziállatokat, a központi fűtéssel együtt járó szárazabb levegőt, a szőnyegekkel, padlószőnyeggel borított lakások magasabb háziporátka-koncentrációját, a dohányfüstöt kell megemlíteni, de az anyatajes

táplálás háttérbe szorulását, a szilárd táplálék, tej és tejtermékek korai bevezetését is érdemes figyelembe venni; a nyugati életvitelre a kisebb családok és a családokban kevesebb gyermek születése jellemző, ami az egyszerű, egymástól elkapott fertőzések lehetőségét csökkenti. Ez utóbbi azért hátrányos, mivel a csecsemő- és kisgyermekkorban elszennvedett közönséges fertőzések kedvező hatással vannak az immunrendszer reaktivitására, segítik a Th1-típusú immunválasz kialakulását és ezzel, csökkentik az atópiás betegségek kialakulásának valószínűségét.

Ha az AD nemek közötti megoszlását vizsgáljuk, a lányok dominanciáját állapíthatjuk meg (16, 21), bár nem minden szerző talált különbséget a két nem között (14, 20). Saját adataink a női dominancia mellett szólnak, különösen a nagyvárosi iskolákban. A korai életkorban, 2 év alattiak körében a nemek közötti differencia elhanyagolhatóan kicsi.

Az AD tünetei első alkalommal általában a csecsemő- és a kisgyermekkorban jelentkeznek (20); vizsgált populációkban 58,8%-ban már 2 éves kor előtt megjelentek a betegség tünetek. Ez az adat arra utalhat, hogy a hátrányos környezeti tényezők elsősorban és legnagyobb mértékben a csecsemő- és kisdudorúakat érintik.

Az AD-es gyermekek között magas az allergiás rhinitis (AR) és a bronchialis asthma (BA) kialakulásának kockázata. Az irodalmi adatok szerint az AR lényegesen gyakrabban társul az AD-hez, mint a BA (21). Az általunk vizsgált AD-es gyermekek körében hasonló eredményeket kaptunk, AR 42,1%-ban, BA pedig 17,1%-ban fordult elő.

Az AD öröklött hajlam talaján jelenhet meg, amit alátámaszt, hogy az AD-es gyermekek körében az atópiás betegségekre vonatkozó családi anamnézis viszonylag magas arányban pozitív. 221 AD-es gyermekünk közül 161-ben (72,8%) volt a családi anamnézis pozitív. *Schultz Larsen és mtsai* (16) 59%-ban, *Tay és mtsai* (20) 51%-ban észleltek AD-es betegek családtagjaiban atópiás betegséget.

Helyileg alkalmazható corticosteroidkészítményeket a kérdőív alapján AD-ben szenvedő betegeink 46,1%-a használt hosszabb időn át. *Laughter és mtsai* (10) által vizsgált populációban ez az érték 38,5% volt. Ezek az eredmények valószínűsítik, hogy az AD-es betegek kezelése során a gyermekgyógyászok, dermatológusok különösen ügyelnek arra, hogy csak indokolt esetben írjanak fel ilyen készítményeket. Valószínű továbbá, hogy a betegek egy része nem kerül az egészségügyi ellátórendszer látókörébe bőrtünetei miatt, és így semmilyen kezelésben nem részesül.

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy hazánkban, legalábbis Baranya megyében az iskolás gyermekek körében az AD prevalenciája eléri, vagy megközelíti a jóléti államokban észlelt igen magas értékeket. Az AD prevalenciájának növekedésében szerepet játszó kedvezőtlen körülmények régióinkban is kimutathatók (8, 17). Úgy gondoljuk, hogy tanácsadással, felvilágosítással, a potenciális provokáló tényezők kiküszöbölésével az AD előfordulási gyakoriságának emelkedő tendenciája megállítható.

A felmérés az OTKA T 038227 sz. támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Aberg, N., Hesselmar, B., Aberg, B. és mtsai: Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 815-819. – 2. Bakos N., Mészáros, Cs., Hunyadi J.: Prognosztikai faktorok vizsgálata atópiás dermatitisben. *Bőrgyógy. Vener. Szle.*, 1997, 73, 119-124. – 3. Bakos N.: Atópiás dermatitis előfordulási gyakorisága Magyarországon. In *European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy, Brüsszel*, 1997, 25. old. – 4. Dotterud, L. K., Kvammen, B., Lund, E. és mtsai: Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varenger. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 1995, 75, 50-53. – 5. Dotterud, L. K., Odland, J. O., Falk, E. S.: Atopic diseases among schoolchildren in Nikel, Russia, an arctic area with heavy air pollution. *Acta Derm. Venereol.*, 2001, 81, 198-201. – 6. Downs, S. H., Marks, G. B., Sporik, R. és mtsai: Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch. Dis. Child.*, 2001, 84, 2023. – 7. Göncz Zs., Szentpéteri J., Muci M.: Allergológiai szűrővizsgálatok pubertáskorban. In *European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy, Brüsszel*, 1997, 25. old. – 8. Harangi F., Schneider I., Sebők B. és a Baranya megyei házi gyermekorvosok: Atópiás dermatitis gyermekkorban. Baranya megyei felmérés. *Gyermekgyógyászat*, 2002, 53, 569-577. – 9. Kay, J., Gawkrödger, D. J., Mortimer, M. J. és mtsai: The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30, 35-39. – 10. Laughter, D., Istvan, J. A., Tofte, S. J. és mtsai: The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43, 649-655. – 11. McNally, N. J., Williams, H. C., Phillips, D. R. és mtsai: Is there a geographical variation in eczema prevalence in the U. K.? Evidence from the 1958 British birth cohort study. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142, 712-720. – 12. von Mutius, E., Weiland, S. K., Fritsch, C. és mtsai: Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*, 1998, 351, 862-866. – 13. Ninan, T. K., Russell, G.: Respiratory symptoms and atopy in

Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Br. Med. J.* 1992, 304, 873-875. – 14. Pöyry, L., Korppi, M., Pietikainen, K. és mtsai: Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents. *Allergy*, 1991, 46, 161-165. – 15. Schultz Larsen, F., Hanifin, J.M.: Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 1992, 72, (Suppl. 176), 7-12. – 16. Schultz Larsen, F., Diepgen, T., Svensson, A.: The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34, 760-764. – 17. Sebők, B., Schneider, I., Harangi, F. and primary care paediatricians in Baranya county, Hungary: Investigations on the family structure, day-care attendance and home environment in childhood atopic dermatitis. A survey in Baranya county, Hungary. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* (megjelenés alatt) – 18. Strom, K., Abeck, D.: Atopisches Ekzem In Traupe, H., Hamm, H. Hrsg. Pädiatrische Dermatologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1999, 417-433. – 19. Sugiyama, H., Umemoto, N., Deguchi, H. és mtsai: Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 1998, 78, 293-294. – 20. Tay, Y-K., Kong, K-H., Khoo, L. és mtsai: The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, 101-106. – 21. Williams, H., Robertson, C., Stewart, A. és mtsai: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 103, 125-138. – 22. Williams, H. C.: Atopic eczema. We should look to the environment. *Br. Med. J.*, 1995, 311, 1241-1242. – 23. Yura, A., Shimizu, T.: Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 145, 966-973.

(Harangi Ferenc dr., Pécs, Nyár u. 8. 7624)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 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. 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@axclero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Feltételes reflex és hyperalgesia kialakulása olyan újszülöttekben, akik ismételt sarokpunkciónak vannak kitéve. Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C. és mtsa (Department of Pharmacy, The Hospital for Sick Children, 555 University Ave, Toronto, Ontario, Kanada M5G 1X8, e-mail: anna.taddio@sick-kids.on.ca): JAMA, 2002, 288, 857-861.

A szerzők azt kívánták vizsgálatuk során felmérni, hogy újszülöttek ismételt fájdalmas procedúra (vérvétel) miatt a későbbiekben érzik-e előre, jelzik-e előre a fájdalmat, illetve intenzívebb reakciót adnak-e az ilyen beavatkozásokra.

Vizsgálatukat (megfelelő szülői beleegezés és etikai bizottsági jóváhagyás után) két részletben végezték. Az első sorozatban 21 diabeteses anya újszülöttjének, illetve 21 egészséges újszülött fájdalomreakcióit hasonlították össze. Az első csoportba tartozó újszülöttektől vércukor-meghatározásra az első 24–36 életórán belül megfelelő előkészítés után (bőrfertőtlenítés) ismételt vért vettek (átlagos vérvételi szám 9,8) G23-as szárnyastűvel kézháti vénából. A beavatkozás alatt videofelvétel készült, amelyet a későbbiekben 3 asszisztens elemzett. Kontrollcsoportként azok az egészséges újszülöttek szerepeltek, akiknél 24 órában szűrővizsgálati tesztre ugyancsak vért vettek hasonló módon. A vérvétel alatti reakciókat szintén videofelvételen rögzítették és később elemezték.

A vizsgálat második szakaszában ugyancsak diabeteses anyák gyermekeit (n = 12) és kontrollként szereplő egészséges újszülöttek (n = 12) fájdalomreakcióit hasonlították össze intramuscularis K-vitamin-injekció beadásakor.

A csoportok között szignifikáns különbség a születési paraméterekben nem volt, noha a diabeteses anyák gyermekeinek átlagos terhességi kora 8 nappal rövidebb volt, átlagos születési súlyuk 127 g-mal volt nagyobb.

A fájdalomreakciók elemzését az alábbi szempontok szerint végezték:

1. grimaszolás (szemöldök összeráncolása; szemrész összeszorítása; nasolabialis redő elmélyülése),

2. vizuális analóg skálán (VAS) a fájdalom %-os arányú megadása (0 a teljes fájdalommentesség, 100 a leg erősebb fájdalom),

3. a sírás időtartama (a vénapunkció előkészítésére és a punkció utáni 2 perces időszakra nézve).

Az egészséges újszülöttek 86%-ának volt a VAS-értéke 0%, szemben a diabeteses anyák gyermekeinek 52%-ával. Ez utóbbiak csoportjában az újszülöttek szignifikánsan erősebb fájdalmat jeleztek a vénapunkció alatt a grimaszolás és a VAS-érték alapján. Az előkészítés időszakában a sírási idő nem mutatott szignifikáns különbséget.

A másik vizsgálati periódusban az intramuscularis K-vitamin-injekció beadásakor, amely egyszeri esemény volt, a fájdalomra adott válaszok között nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A szerzők véleménye szerint a diabeteses anyák újszülöttjei az ismételt vénapunkció miatt már a bőrfertőtlenítésre is fájdalom indukálta magatartással válaszoltak. Azaz a bőr tisztítása, amely önmagában nem minősíthető fájdalmas stimulussnak, egy kondicionálódott ingerré válik, jelezve a következő fájdalmas beavatkozást. Ilyen újszülöttekben a bőr fertőtlenítése fájdalmat előre jelző viselkedést vagy akár szabályos fájdalomérzést provokál. Azaz az újszülöttek képesek a fájdalom érzését „megtanulni”, bekövetkezik egy kondicionálódás. Nem ismert, hogy ennek az újszülöttkori fájdalommal szembeni hypersensitivitásnak a későbbi életre nézve milyen hatásai vannak.

[Ref.: A közlemény és a vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy elsősorban intenzív ellátásra szoruló, különböző, adott esetben igen fájdalmas beavatkozást is átélő újszülöttek esetében a fájdalommal, és az arra adott viselkedési és metabolikus reakciókkal, következményekkel számolni kell. Mindenképpen fokozottabb figyelmet kell fordítani a fájdalomcsillapításra, olyan készítmények alkalmazására, amelyek egy része tartós fájdalomcsillapítást biztosít, másik része viszont alkalmanként használható a fájdalmas procedúra előtt

és alatt. Mivel a fájdalom késői hatásairól keveset tudunk, de nem kizárt az ilyen hatás, különösen fontos a megfelelő analgesia biztosítása újszülöttek, koraszülöttek esetében is.]

Magyar Katalin dr.
Adamovich Károly dr.

A központi idegrendszer fertőzése veleszületett syphilisben. Michelow, J. C. M. B. és mtsa (Dr. Sánchez, P. J., Department of Pediatrics, University of Texas, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, USA TX 75390-9063.): New Engl. J. Med., 2002, 346, 1792.

A veleszületett syphilisesek 60%-ában tételeznek fel neurosyphilist. Az újszülöttek és csecsemők idegrendszeri Treponema pallidum-fertőzésének megállapítása ma is figyelmet érdemel.

A szerzők eredményeiket összehasonlították a klinikai, radiológiai és szokásos laboratóriumi vizsgálatokkal, a szérum és liquor immunfolt vizsgálatával (ennek lényege IgM-antitest-képzés specifikusan Treponema pallidum ellen); végül üregi nyulak megfertőzésével betegek szérumával és vérével.

148 csecsemő liquorából 19-ben mutatott ki üregi nyúl fertőző teszt spirochaetákat. Megelőző antibiotikus kezelés az eredményt negatívvá tette. 76 előzetesen nem kezelt csecsemő közül 17-ben (22%) volt az eredmény pozitív.

39 klinikailag, laboratóriumi vagy röntgenvizsgálattal kóros esetből 17-ben (22%) volt pozitív az eredmény. 16 (41%) liquorában volt spirochaeta.

Egyedül fizikális vizsgálattal 25 esetben látszott syphilisre gyanús elváltozás, 15, tehát 60% liquorában mutattak ki spirochaetát. Hozzáteszik, hogy a congenitalis syphilis tüneteinek kialakulásához idő kell, ezért ezek késői congenitalis syphilisben láthatók.

Polimeráz láncreakcióval vagy immunfolt-reakcióval 41-ből 17 (41%) szérum, vér vagy liquor eredménye volt pozitív az üregi nyúl fertőzési teszttel. Egyetlen klinikailag ép csecsemőben mutatkozott pozitív nyúl-fertőzési teszt.

Az eredményeket összehasonlítva megállapítják, hogy a központi ideg-

rendszer infekcióját legbiztosabban a szérum-IgM immunfoltreakció vagy a szérum vagy vér polimeráz láncreakciója jelzi.

Mіндеzt összegezve a központi idegrendszeri *Tréponema pallidum* fertőzést igazolhatja a szomatikus vizsgálat, az általánosa használt laboratóriumi próbák és a röntgenvizsgálat. Mégis eseteikben a szerzők a bizonyításhoz szükségesnek látják az IgM-immunfolt- és a polimeráz láncreakciót is.

Ha az anya syphilise bizonyított és az előbb elsorolt laboratóriumi vizsgálatokat anyagi okokból nem végzik el („harmadik világ”-megjelölés referenstől), a csecsemőnek megelőző penicillinkezelést kell kapnia az esetleg jelen lévő fertőző ágens elpusztítása céljából.

Mátyus Adorján dr.

Diabetológia

Az inzulinpumpák gyermekgyógyászati használata: a Novolog élettartama miatt hosszabb infúziós helyzet szükséges. Becker, D. I. (FACE, Raleigh Endocrine Associates, 3410 Executive Dr., Raleigh, NC 27609, USA): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1663.

Az újabb inzulinanalógok (inzulin aspart, Novolog; inzulin lispro, Humalog) gyors hatású inzulinkészítmények, és alkalmasak az intenzív inzulinkezelésre napi többszöri injekcióval és zömmel NPH-inzulinnal kombinálva. Újabb az állandó subcutan inzulininfúziókban is alkalmazzák.

Egy 12 éves fiú kórtörténetének ismertetése során a szerző arra hívja fel a figyelmet, hogy az infúzióban adott inzulinanalógok – jelen esetben inzulin aspart, Novolog – váltása során az infúziós készüléket ritkábban kell cserélni, mint egyéb esetekben.

A fiúnak négyéves előzményű 1-es típusú diabeteese volt, és egészen kilencéves koráig jól egyensúlyban lehetett tartani NPH-inzulinnal és naponta többször adott inzulin lispro Humaloggal. Közben a fiú kilencéves lett, és életvitelében mindenképpen nagyobb szabadságra törekedett. Ez idő tájt HbA_{1c} szintje 8,1% körül volt. A szabadabb életvezetés érdekében a fiút tartós subcutan infúziós terápiára állították inzulin lisproval. Ezzel a kezeléssel ritkultak a korábbi hypoglykaemiás epizódok, de megmagyarázhatatlannak tűnő módon a vércukorszint kevésbé lett stabil, mint korábban, s az inzulin adagját is növelni

kellett. Gondosan áttekintve a helyzetet kiderült, hogy az infúziós pumpa alkalmazási helyén körülírt gyulladás jelent meg, ezért a készüléket sűrűbben kellett cserélni a szokásos 3 napnál. Így sem volt teljesen tökéletes a szénhidrát-anyagcsere, ezért a fiú szúleivel együtt látogatást tett az inzulin pumpát előállító cégnél, ahol felhívták a figyelmet, hogy az infúzióban lévő addig használatos inzulinját cserélje ki Velosulin-ra – arány a lispro-val 1:4, 2 éven át a fiú így kezelte magát és az infúziók cseréjére ismét csak 3 naponta volt szükség. Legfrissebb periódusában a lisprokészítményt a pumpában inzulin aspart, Novolog-ra váltotta, ezzel viszont 4–5 naponként volt szükség az infúziók váltása, amit tapasztalatból hamar megszokott.

Egyelőre nem ismeretes, hogy miért lehet az inzulin aspartot tartalmazó infúziós felszerelést a korábbinál hosszabb időszakonként cserélni, erre a fiú példája alapján azonban ügyelni kell a gyermekkori inzulinpumpák használata során, különösen az inzulinkészítmények váltásakor, s így a hypoglykaemiák kockázata elkerülhető.

Iványi János dr.

Súlyos hypoglykaemia clarithromycin és sulfonilureakészítmények interakciója révén. Busing, R., Gende, A. (Southern Illinois Univ. School of Med., 701 North First St., Room D417, Springfield, IL 62702, USA): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1659-1661.

Idős diabeteese betegekben óvatosan kell bánni a sulfonilurea-készítményekkel, mert különösen a nyújtott hatásúak késői hypoglykaemiás, olykor irreverzibilis károsodást okozó elváltozásokhoz vezethetnek. A szerzők 2 idős beteg kórtörténetét ismertetik, akik interkurrens infekció miatt az addig használatos (és ezekkel jól uralható diabeteisük) sulfonilurea-készítmények mellett antibiotikumot is kaptak, és váratlanul súlyos hypoglykaemiás tünetek alakultak ki.

Az első beteg 82 éves férfi volt, akinek 4 hónapja kiderült 2-es típusú diabeteise diétával és napi 5 tablettá gliburiddal jól uralható volt. Társbetegségei közül a hólyagcarcinoma és az egészen diszkrét idült veseelégtelenség emelhető ki. Légúti infekció miatt napi 1000 mg clarithromycint rendeltek neki, 2 nappal a szer szedése után eszméletlenül vált és 24 mg/dl-es (1,33 mmol/l) vércukorszintet mértek. Intravénás cukor adása után a tünetek gyorsan megszűntek, 12 órával később azonban ismét

eszméletlenül vált. Ekkor még mindig 30 mg/dl-nél nem magasabb (1,7 mmol/l) cukorszintet észleltek, és a beteg újból intravénás cukorbevitelre szorult. Leállítva a sulfonilurea-készítményt, több hypoglykaemiás eseményt nem észleltek.

A második 72 éves férfi beteg 2-es típusú diabeteise már hosszabb időtartamú volt de diétával és napi 15 mg glipiziddel jól uralható volt. Társbetegségei közül az előző betegnél valamivel súlyosabb veseelégtelenség volt kiemelhető. Ez a beteg is napi 1000 mg clarithromycint kapott naponta légúti infekció miatt, és a szer szedésétől számítva ugyancsak 48 óra múlva stuporos állapotban került intenzív osztályra 20 mg/dl-es (1,1 mmol/l) vércukorszinttel. Intravénás glukózbevitelre és a sulfonilurea-kezelés átmeneti szüneteltetésére többé nem jelentkezetek hypoglykaemiás események.

Mindkét eset tanulságos abban a tekintetben, hogy idős és sulfonilurea-készítményekre beállított betegknél, különösen akkor, ha veseműködésük sincs teljesen rendben, vigyázni kell új gyógyszerek beiktatásakor, mert súlyos hypoglykaemiás események következhetnek be. A szerzők 2 esete is ezt bizonyította, a clarithromycin szedése szükséges volt, de arra nagyobb gondot kellett volna fordítani, hogy mindkét beteg veseérintettsége ellenére ugyan diabetes szempontjából egyensúlyban volt, azonban az antibioticum hozzáadása ezt az egyensúlyt felborította. Minden időskori diabeteese esetében, ahol interkurrens infekció előfordul, antibiotikum rendelése esetén feltétlenül sűrűbben kell ellenőrizni a veseműködési paramétereket és a vércukorszintet.

Iványi János dr.

Genetika

A genotípus szerepe a sanyargatott gyermekek későbbi erőszakos magatartásának kialakulásában. Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E. és mtsai (Medical Research Council Social, Genetic, and Developmental Psychiatry Research Centre, Inst. of Psychiatry, King's College, London SE5 8AF, UK; Dept. of Psychology, University of Wisconsin, Madison, USA; Dunedin School of Medicine, University of Otago, Új-Zéland. E-mail: t.moffitt@iop.kcl.ac.uk): *Science*, 2002, 297, 851-854.

A szerzők 442 (1972-ben, egy városban született) fiú sorsát követték szü-

letésüktől 26 éves korukig annak vizsgálatára, hogy miért fejlődik ki antiszociális magatartás a 11 éves korukig „sanyargatott”-ként elkönnyvelhető egy csoportjában, míg másokban nem. [Az itt „sanyargatás”-ként magyarázott „maltreatment” jelentette a tényleges bántalmazás mellett a gyermeknek az anyja általi elutasítását, az elsődleges gondozók személyében többször bekövetkezett változást, fizikai (sérülésel is járó) vagy szexuális kizsákmányolását.]

Azt találták, hogy a neurotranszmittereket (noradrenalin, szerotonin, dopamin) metabolizáló monoaminoxidáz-A (MAOA) génjének (MAOA) funkcionális polimorfizmusa modulálhatja a gyermekkori sanyargatás későbbi következményeit. Azon felnőttek 85%-ában, akik gyermekként súlyos sérelmeket szenvedtek el és a MAOA expressziójuk alacsony volt, negatív következményeket [pl. felelőtlen magatartás (a családban és/vagy a munkában) impulzivitás, erőszakosságra való hajlam (ill. az erőszak élvezete), antiszociális (és agresszív) személyiségjegyek, kamaszkori magatartászavarok (verekedés, hazudozás, lopás, vandalizmus és egyébek), regisztrált összeütközés a törvénnyel stb.] tapasztaltak, míg az ugyanilyen ártalomnak kitett, de magas MAOA-aktivitású személyek csoportjában valószínűtlen volt az efféle antiszociális problémák fellépése. Ez arra utal, hogy a genotípus modulálhatja a gyermekek környezeti inzultusok iránti érzékenységét. Ezek a leletek részben válaszolhatnak arra, hogy az ilyen sanyargatások áldozataként felcseperedettek közül nem mindenki válik erőszakossá, bizonyos genotípus(ok) esélyt adhat(nak) a stresszhatások és pszichés traumák jobb elviseléséhez, azaz „protektív” hatású(ak). Ez alapvetően eltér azoktól az eredményektől, amelyek – más körben – bizonyos genotípus(oka)t, mint hajlamossító tényező(ke)t írnak le egyes kórállapotok vonatkozásában.

A vizsgálatokban szereplő 442 személy közül 163 tartozott az alacsony, 279 pedig a magas MAOA aktivitású csoportba. A MAOA gén az X-kromoszómán helyezkedik el, tehát férfiakban hemizigóta állapotban található.

[Ref.: A cikkre két újságírói telefon hívta fel a figyelmet, megjelenése után alig két héttel. A hívók arról érdeklődtek, hogy tényleg felfedezték-e a bűnözői hajlam génjét, amiről ők az interneten értesültek, s mit szólnak hozzá. Megpróbáltam lebeszélni őket eme szenzáció közzétételéről. Meglehetősen mértéktartó – bár kritikus felülvizsgáló – ismertetés jelent meg a közleményről Gábor Zsuzsa dr. tollából a Népszabad-

ság tudományos rovatában (2002. szeptember 21.). Végezetül, de a legkevésbé sem utolsó sorban: szövege vizsgálatok eredményéről a *Mindentudás egyeteme c. sorozat* harmadik előadójá, Venetianer Pál akadémikus is (2002. szeptember 30., *Megismerhetők és megváltoztathatók-e génjeink?* – <http://www.mindentudas.hu>). Mindezek után remélhetőleg senki sem lép majd fel olyan igénnyel a közelebbi vagy távolabbi jövőben, hogy legyen kötelező a praenatalis MAOA szűrés. Ha ugyanis a cikk feltételezései (ma ezek inkább azok, mintsem megállapítások, a szerzők erősen hangsúlyozzák az utánvizsgálatok szükségességét) igazaknak bizonyulnak, annak lehet egy másik gyakorlati következménye is: minden szülő és gyermeket gondozó személy hánjon óvó szeretettel, türelemmel a gyermekekkel, hogy kevesebb agresszív, bűnözői hajlam fejlődhessen ki. (L. még az eugenika vs. eufenika problémakörét.)]

Schlamadinger József dr.

Képkalkotó eljárások

A ductus venosus Doppler-szonográfias vizsgálata és a köldökzsinór-arteria diastoles zéró vagy retrográd áramlása és a perinatalis eredmények. Müller, T. és mtsai (Universitäts-Frauenklinik, Würzburg, Németország): *Z. Geburtsh. Neonatol.*, 2001, 205, Suppl. 2: S91.

A szerzők 35 veszélyeztetett singularis magzatot vizsgáltak, akikben a köldökarteria véráramlás-sebességi hullámformák kórosak voltak, de szerkezeti vagy kromoszómális eltérésük nem volt. A terhesek köldökzsinór-véráramlásának zéró vagy retrográd áramlása 14, illetve 21 alkalommal volt. A ductus venosusban diastolés pozitív, illetve zéró és retrográd áramlást 23,1 és 11 alkalommal találtak. Négy magzat elhalt: kettő intrauterin, mindkettőnek a ductus venosus véráramlása kóros volt. A ductus venosus pulzatilitási index jelentős mértékben összhangban volt a centralizációs indexszel. A kóros véráramlás a ductus venosusban rövid távon szignifikánsan rosszabb perinatalis eredményt mutatott. A szerzők véleménye szerint a ductus venosus Doppler-szonográfias vizsgálata hasznos a magzat állapotának megítélésében.

Jakobovits Antal dr.

Meglepő lelet a magzati vese vizeletgyűjtő rendszerének mérése

variabilitását illetőleg. Persutte, W. H. és mtsai (Prenatal Diagnosis and Genetics Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Campus Box E-197, 4200 East Ninth Avenue, Denver, Colorado, 80262, USA): *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, 186-190.

A szerzők vizsgálati anyaga 20 enyhe pyelectasiás magzat: 8 a második és 12 a harmadik trimeszterben. Pyelectasiának ítélték az antero-posterior 4 mm-nél nagyobb, de 10 mm-nél kisebb átmérőt. A hólyag telődését és ürülését ciklusosnak találták. A maximális telődés és minimális tárgulat közti átlagos idő 20 (12–30) perc volt. Tizenkét esetben a növekvő vesetárgulat pozitív társulást mutatott a növekvő hólyagtárgulattal. A többi esetben a vesevizeletgyűjtő rendszerének tárgulata független volt a hólyag telődéstől.

A szerzők a vese vizeletgyűjtő rendszerének nagyfokú variabilitását látták a kétórás megfigyelési idő folyamán. A 20 közül 14 esetben mind normális (< 4 mm), mind kóros értéket (≥ 4 mm) találtak a megfigyelési periódus alatt, ezért az egyetlen mérésekből származó eredményt óvatosan kell kezelni.

Jakobovits Antal dr.

A szülészeti ultrahang – ma és holnap. Hobbins, J. C. (Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA): *Prenat. Diagn.*, 2002, 22, 279.

E század fordulóján egy diagnosztikus technika emelkedik az első vonalba, mint szűrő és kórismézési eszköz: az ultrahang. A szonográfia bár 30 éve használatos a legnagyobb haladást az utóbbi tíz évben érte el. Az egyik legkiemelkedőbb eredmény az aneuploidias ultrahangjeleinek leírása, amelyek nélkülözhetővé teszik a veszélyeztetett betegek invazív vizsgálatát.

A másik „forró” terület az első trimeszterben végezhető praenatalis diagnosztika. A magzati diagnózis két legfontosabb területe a fej és a szív. Hajlamosak vagyunk tépelődni némely olyan anomáliáról, amely ezer magzat közül csak egyben fordul elő, de ne feledkezzünk meg olyanokról sem, ami 20 újszülött közül több mint egyben fordul elő és hatása a felnőttkorig terjed, nevezetesen a retardált növekedésről.

Jakobovits Antal dr.

Máj- és epeútbetegségek

Cholestaticus májbetegségek: a primer sclerotizáló cholangitis diagnosztikája és terápiája. Opitz, O. G., Thimme, R., Kreisel, W. (Med. Universitätsklinik Freiburg, Abt. Innere Med. II, Med. Univ. Klinik, Freiburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1827–1830.

A primer sclerotizáló cholangitis krónikus progrediáló cholestaticus májbetegség (PSC) gyulladással, fibrosissal és a kis, valamint közepes nagyságú intra- és extrahepaticus epeutak stricturájával, aminek először cholestasis a következménye, majd ráterjed a májparenchymára és végső stádiumként bilialis cirrhosis alakul ki. A betegség prevalenciája kb. 1–6/100 000. Krónikus infektiós bélbetegségekben (CED) mintegy 90%-kal asszociált colitis ulcerosa, és ezeknek a betegeknek kb. 5%-ában később PSC keletkezik. A két nemből egyforma gyakorisággal fordul elő colitis ulcerosa, de PSC főleg férfiakban keletkezik, átlagosan 40 éves életkorban.

A PSC etiológiája ismeretlen, egyrészt infekciós eredet vetődött fel a bélbaktériumok bevándorlásával, másrészt viszont autoimmun patogenezis is. Felvetik a krónikus vírusinfekciót és az epeutak ischaemiás károsodását. Genetikai hajlam is valószínű, HLA-DR52 többek között elkülöníti a primer bilialis cirrhosistól (PBC) és az autoimmun hepatitisztől (AIH). A PSC HLA-B8 és DR3-mal asszociált. További kapcsolat derült ki a TNF-2 alléllal.

PSC a 40–60 évesek krónikus progrediáló betegsége, ezzel szemben PBC gyermekkorban is előfordul. A legelső tünetek: fáradtság, viszketés, később láz, éjszakai izzadás és jobb felhasi fájdalom, melyek már bakteriális cholangitisre utalnak.

A betegség utolsó stádiuma sec. bilialis cirrhosis, portalis hipertensióval, majd májelégtelenséggel. Az átlagos élettartam a diagnózistól a májtranszplantációig vagy halálig PSC-asszociált szövődeményekkel mintegy 10–15 év.

Cholestaticus tünetek: pruritus, steatorrhoea, zsíroldékony vitaminok hiánya és osteoporosis. A pruritus patogenezise nem ismert, epesavak felzaporodása vagy endogén opiátok jönnek szóba. A-vitaminhiány progresszív PSC-ben 82%-ban fordul elő, gyakori a farkasvaktság. D- és E-vitamin-hiány a betegek felében fordul elő. Osteoporosis a PSC előrehaladt

stádiumának szövődménye, osteopenia radiológiai és hisztológiai jeleivel, leginkább az ágyékcsigolyákban, a medencecsontban és a femurban. Alig ismert a fáradtságérzés patogenezise, ami olyan mértékű lehet, hogy májtültetést tesz szükségessé. Epekövesség a betegek életkorától függően a betegek 40–60%-ában fordul elő, elég gyakran az epeutak stricturájával, aminek gyakran recidiváló cholangitis a következménye. PSC-ben gyakran fordulnak elő autoimmun betegségek, pl. Sjögren-szindróma, thyreoiditisek, autoimmun haemolytikus anaemia, coeliakia, X-histiocytosis, valamint idiopathiás tüdőfibrosis és coloncarcinoma. Gyakran társul krónikus gyulladással bélbetegségekkel, hiszen colitis ulcerosa 80%-ban, Crohn-betegség 10–15%-ban fordul elő. Talán a legsúlyosabb szövődmény és diagnosztikus probléma a cholangiocellularis carcinoma (CCC), aminek kumulatív rizikója 10–15%, elsősorban kísérő CED és cirrhosis esetén. Emellett coloncarcinoma is előfordul. Mivel PSC-ben a colitis sokszor tünetmentes, gyakori kolonoszkópia javasolt.

A betegség korai stádiumában klasszikus cholestaticus kép látható az alkalikus foszfatáz (AP), γ -GT emelkedésével a GOT és a GPT csak mérsékelten magas. A szérumbilirubin-szint a betegség folyamán fokozatosan nő, viszont a klinikai képpel és a kísérő cholangitisekkel rendkívül fluktuál. Szerológiai paraméterek: hypergamma-globulinaemia, magas szérum-IgM, perinukleáris antineutrophil cytoplasma antitestek (p-ANCA), simaizom-ellenes (SMA) antitestek, kardioplipinellenes antitestek. Reuma-faktor és antimitokondriális antitestek (AMA), melyek PBC-re jellemzőek, PSC-ben nem találhatóak. A CEA és CA 19-9 tumormarkerek szenzitivitása CCC korai diagnosztikájában sajnos nagyon kicsi.

Az endoszkópos retrograd cholangiographia (ERC) a PSC diagnosztikájában választott módszer, segítségével kimutathatók az intra- és az extrahepaticus epeutak stricturái és tágulatai. A stricturák hossza változó, mindent megtekinthetők. Egyes esetekben viszont az ERC-kép normális is lehet, többek közt „small duct PSC” esetében, ami a PSC korai formája; kizárólag a kis epeutakban fordul elő és prognózisa is jobb.

Amennyiben az ERC sikertelen, percutan transhepaticus cholangiographia a következő módszer és ma már az MRI-vel képmínősége is jobb.

Májbiopszia ugyan biztosíthatja a PSC diagnózist, de csak „small duct PSC”-ben javasolt. A PSC specifikus

szöveti lelete a kis epeutak fibroticus obliterációja, koncentrikus hagymalevelszerű hegszövettel, viszont az elváltozás gyakran nem specifikus, jelentősége tulajdonképpen a stádiumbeosztásban van (1. egyes epeutak károsodása, a periportalis terek oedemája és lymphocytás infiltrációja, 2. kifejezett epeúti laesiók, infiltratív gyulladás a periportalis parenchymában, „molyrágás-necrosis”, periportalis fibrosis, 3. a májlebenyeken túltejedő fibrosis és az epeutak degenerációjának hiánya, 4. bilialis cirrhosis).

A PSC-nek nincs oki terápiája, ezért a PSC által okozott tüneteket és szövődeményeket kell tulajdonképpen kezelni. Gyógyszeresen az ursodeoxycholsav a betegség korai és késői stádiumában lenne választott szer. Tulajdonképpen a PBC kezelésében is hatékony. Az optimális dózis 15–20 mg/kg, sőt nagyobb adagja is hatásos. A kezelés élethossziglan történik, megszakításakor recidívakkal kell számolni. UDC hatására csökken az AP és γ -GT, a szérumbilirubin, sőt a periportalis terek infiltrációja is. Az epevezetékek stenosisai és tágulatai viszont nem változnak. A szernek emellett antiproliferatív hatása is van, ezért a coloncarcinoma prevenciójában is lehet szerepe. Az immun-suppresszív és antifibrinogen terápia mindeddig sikertelennek bizonyult.

A pruritus terápiajában az UDC-n kívül nem specifikus beavatkozások jönnek szóba: meleg fürdők, antihisztaminok, kolesztiramin, ha középsúlyos, akkor opiumantagonisták (Naloxon) vagy enziminduktorok (rifampicin, phenobarbital) adhatók. Ultima ratio: plazmaferesis, és MRS-terápia (májdialízis) vagy májtranszplantáció. Menopausa után ösztrogének és bisphosphonatok jönnek szóba.

Nagyfokú stenosisok mintegy 20%-ban fordulnak elő, melyek endoszkópos ballondilatációval sikeresen javíthatók, amivel csökken a cholangitisek gyakorisága. Dilatáció + UDC lényegesen megnyújtotta a transzplantációmentes élettartamot és az egész élettartamot. Sebészi beavatkozásokat ritka esetekre kell tartálékolni, mivel a posztoperatív infekciók rizikója magas, és megnehezíti a májkapu hegesedésével a későbbi transzplantációt.

Májtranszplantáció az egyetlen lehetőség progresszív PSC-ben. 1988–1997 között az esetek 16%-ában került rá sor, elsősorban szövődemények és CCC gyanúja miatt. Az ötéves túlélés PSC betegekben tulajdonképpen jó, 60–90% között van.

Az átfedő szindrómáknak (overlap syndrome) tulajdonképpen nincs egyértelmű definíciója; a fogalom au-

toimmun májbetegségekre szorítózik; ilyen kórkép az 1 vagy 2-es típusú autoimmun hepatitis.

Bán András dr.

Onkológia

11q23 kromozómaeltéréssel társuló gyermekkori akut lymphoid leukaemia prognózisa. Pui, C. H. és mtsai (St. Jude Children's Research Hospital, 332 N. Landerdule, Memphis, TN 38105, USA): *Lancet*, 2002, 359, 1909-1915.

A szerzők retrospektív tanulmányban vizsgálták a gyermekkori akut lymphoid leukaemia (ALL) prognózist, olyan esetekben, ahol a 11q23 kromozómarégióban valamilyen genetikai károsodás történt. A gyermekkori ALL esetek körülbelül 8%-ában valamilyen változás mutatható ki ebben a régióban. Leggyakoribbak a t(4; 11), t(11; 19), t(9; 11) transzlokációk, valamint a 11q23 régió deléciója.

497 ALL-es csecsemő, gyermek és fiatal felnőtt adatait dolgozták fel statisztikai módszerekkel, akiket 1983 és 1995 között kezeltek különböző onkológiai központokban, eltérő kemoterápiás protokollok szerint. Az átlagos követési idő ezeknél a betegeknek 7 év volt. A betegek körülbelül 90%-át magas malignitású protokoll szerint kezelték. Az első teljes remisszióban történő összejt-transzplantáció javallata más-más volt a különböző munkacsoportoknál.

A betegek közül 256-nál t(4; 11), 49-nél t(11; 19), 20-nál t(9; 11) kromozómatranszlokáció, 95-nél deléció volt kimutatható, 77 betegnél pedig egyéb 11q23 – az ML gént érintő – eltérést találtak. Az 5 csoportot további alcsoportokra osztották attól függően, hogy volt-e más kromozómaeltérés is.

A statisztikai értékelés során a legfontosabb prognosztikai tényezőnek az életkort találták. A kromozómaeltéréstől függetlenül az egyéves kor alattiak túlélése volt a legrosszabb. Az eredmények alapján legkisebb volt a betegek átlagos életkora a t(4; 11) transzlokációt mutató csoportban (0,65 év), a legmagasabb a del(11)(q23) csoportban (5,34 év). A kezdeti átlagos fehérvérsejtszám legmagasabb volt a t(4; 11) transzlokációt mutató csoportban (224 G/l), a legalacsonyabb a del(11)(q23) csoportban (14 G/l). A csecsemők túlélését vizsgálva a különböző genetikai alcsoportokban nem volt különbség. Az idősebbek kö-

zött a legrosszabb volt a túlélés a t(4; 11) transzlokációt mutató csoportban. Ezeknél a betegeknek az öt éves eseménymentes túlélés 42%, a t(9; 11) transzlokációt hordozóknál 46% volt. A betegek egy részénél elvégezték az összejttranszplantációt, a legtöbbet a t(4; 11) eltérést hordozóknál. A statisztikai értékelés alapján mind a betegségmentes, mind az össztúlélés rosszabb volt, mint a csak kemoterápiával kezelteknél. Több tanulmány alapján egy intenzívebb kemoterápia, illetve a specifikus genetikai eltérést célzó kezelés javíthatja a 11q23 kromozómaeltéréssel rendelkező ALL-es gyermekek túlélését.

Magyarossy Edina dr.

Radikális mastectomia, totális mastectomia, valamint totális mastectomia és besugárzás 25 éves követése. Fisher, B. és mtsai (University of Pittsburgh NSABP, 4 Allegheny Str., Suite 602, Pittsburgh, PA 15212-5234, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 567-575.

Az emlőrák sebészi kezelésében az 1960-as évek közepéig a radikális mastectomia (az emlő mirigyállományának, a pectoralis izmoknak és az axilla szöveteinek en bloc eltávolítása) volt az elfogadott standard, tekintet nélkül arra, hogy a tumor korai, vagy késői stádiumban volt-e.

Ez idő tájt kezdtek olyan vélemények kialakulni, hogy talán kevésbé radikális sebészi beavatkozások is hasonló eredményűek lehetnek. Ennek vizsgálatára 33 (32 amerikai, 1 kanadai) intézet kutatói 1971 augusztusában megalakították az ún. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-et (NSABP). 1971 júliusától 1974 szeptemberéig közölt 1765 elsődleges, operabilis emlőrákban szenvedő nőt kezeltek randomizáltan. Vizsgálataik 25 (!) éves eredményét az alábbiakban foglalták össze: 1. A radikális mastectomiának a totális mastectomiával szemben nem volt előnye. 2. Az occult, pozitív nyirokcsomók eltávolításától (egyidejű axilláris bloodisectio) és a posztoperatív radioterápiától jelentős túlélést javító hatást nem észleltek.

[*Ref.: Az emlősebészet klasszikusaihoz számító pittsburghi Bernard Fisher vezette fenti vizsgálatok legfőbb értéke a 25 éves, szisztematikus, korrekt észlelés. Értékes ez akkor is, ha a 70-es évektől az emlőrák diagnosztikájában és terápiájában jelentős változások történtek, s napjainkban ezen lehetőségek birtokában már más elvek irányítják mindennapos ténykedéseinket.*]

Besznyák István dr.

Orvosi technika

A magzati pulzusoximetria pontossága. Luttkus, A. K. és mtsai (Clinic of Obstetrics, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Németország): *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2002, 81, 417-423.

A magzat hypoxiás károsodásának megelőzése a modern szülészet egyik legfontosabb célja. A kombinált felügyelet kiterjed a magzat szív működésének gyakoriságára és a fejből való vérvételre. Ez utóbbi intermittáló és invazív jellege korlátozza széleskörű használatát.

A szerzők 42 normális esetben és 18 acidaemiás magzatban a vér oxigéntelítettsége és a hemoximéter eredménye közti összefüggést vizsgálták. A szerzők tapasztalatai szerint a magzati pulzusoximetria túlbecsüli az artériás oxigéntelítettséget a hemoximéterrel mért értékhez viszonyítva.

A magzati pulzusoximetria alkalmazásával jelentős mértékben csökkent magzati distressz miatti császármetszések gyakorisága. A szaturáció és a vér-pH között gyenge a kapcsolat.

Jakovovits Antal dr.

Sebészet

Kivárási álláspont vagy laparoscópos cholecystectomy epeútkő miatt végzett endoscópos sphincterectomia után: randomizált tanulmány. Boerma, D. és mtsai (Academic Medical Center, Amsterdam, Hollandia): *Lancet*, 2002, 360, 761-765.

A szerzők randomizáltan vizsgáltak 120 cholecystolithiasisos beteget, akiknél epeúti kövesség miatt EST és epeúti köeltávolítás történt.

64 beteget az endoscópos procedúra után obszerváltak, 56-nál 1 héten belül megtörtént a laparoscópos cholecystectomy (LC). Két éven át figyelték mindkét betegcsoportot biliáris attackok vonatkozásában. Vizsgálták a cholecystectomy szövődményeit a két csoportban, nevezetesen azoknál, akiknél az EST után 1 héten belül történt a műtét, ill. azoknál, akiknél csak több hónapos obszervációt követően.

Eredmények: 12 beteg nem kívánt részt venni a felmérésben. 108 beteg kórtörténetét vizsgálták. I. csoport:

	I. csoport (%)	II. csoport (%)
Attakok száma	27 (47)	1 (2)
Akut cholecystitis	7 (12)	-
Konverzió	32 (55)	11 (23)
Műtéti szövödmény (posztóp. is)	19 (32)	7 (14)
Ápolási nap	9	7
Férfi beteg N°	49	41
Kor (átl./év)	63	60
Pancreatitis	6 (10)	3 (6)
Cholangitis	4 (7)	-
ERCP szövödmény	6 (10)	5 (10)
Szövödmény obszerváció alatt:		
Görcsök	18 (31)	
Icterus	1 (2)	
Biliocut. fist.	1 (2)	

59 beteg, EST után min. 2 hónap obszerváció (majd műtét), II. csoport: 49 beteg, EST után 1 héten belül LC.

Az életminőség (quality of life) 3 hónap után teljes volt mindkét csoportban.

A fentiekből nyilvánvalóan kitűnik, hogy az epeúti kövesség szanálása után a hólyagkövesség műtéti megoldása nem halasztható, a cholecystectomiát legfeljebb néhány nappal prolongálhatja az EST szövödményeként jelentkező pancreatitis, mely az esetek egy részében csak az ún. kanuláció utáni diasztázuria. Az obszerváció alatti panaszok, a későbbiekben végzett műtét egyértelműen gyakoribb szövödményei is a halasztott sürgősségű (delayed operation) műtét elvégzését indokolják.

[Ref.: Hiszem és remélem, hogy a hazai gyakorlat is a fentiek szellemében működik.]

Sugár István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A discordans növekedés korai kezdete sikeres monochorialis terhességben. Smithson N. és mtsai (Rane A.: The Townsville Hospital, 100 Angus Smith Drive, Douglas, Townsville, Queensland 4814, Ausztrália): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2002, 109, 473-474.

Egy 25 éves asszony spontán fogant ikerterhességében a hetedik héten megfigyelték, hogy az egyik iker ülőmagassága 10, a másiké 13 mm. A terhesség 18. hetében az egyik monochorialis iker magassága a 18., a másiké a 14. hétnek felelt meg. A kisebb iker szimmetrikusan súlyosan retardált, oligohydramnionnal, ami oldalra nyomott (stuck twin) megjelenítését adta. A 30. héten a 2. iker köldökartériájának növekedett a rezisztenciaindex. A 33. hét + 6 napon mély változó deceleratio miatt sürgősségi

császármetszést végeztek: az 1. magzat 2055, a második 780 g-os volt, mindkettő lány. A lepény monochorialis diamnialis összefolyó, 2/3 felszín vérért az 1. magzat centrálisan tapadó köldökzsinórja drainálta 3 érrel, a 2. magzatnak vitorlás tapadású volt a köldökzsinórja és egyetlen arteriája volt.

Szokatlan, hogy már az első trimeszterben elkezdődött a diszkordáns növekedés. A szerzők esete tanúsítja, hogy a növekedési retardáció előfordulhat korán az első trimeszterben, és hogy az abnormalis placentatio okozati társítványozó lehet.

Jakovovits Antal dr.

A ductus venosus véráramlásprofil és a magzati kimenetel retardált magzatok esetében a 30. terhességi hét előtt. Ritter, S. és mtsai (Universitätsfrauenklinik der RWTH, Pauwelstr. 30, D-52074, Aachen, Németország): Z. Geburtsh. Neonatol., 2001, 205 (Suppl. 1), S92.

A szerzők 10 retardált, a 30. terhességi hét előtti magzatban vizsgálták a ductus venosus véráramlási sebességét. A lepényelégelenséget a kétoldali arteria uterina patológiás rezisztenciaindex alapján kórismézték. Öt magzat véráramlása kifogástalan volt és ötben a véráramlás-sebesség pulzatilitás indexe megnövekedett a ductus venosusban, de diastolés zéró áramlás vagy regurgitáció nélkül. Mindegyik magzatot változó deceleratio miatt császármetszéssel hozták világra. A két csoportba tartozó magzatok pH- és Apgar-értékei között különbség nem volt.

A szerzők véleménye szerint a 30. terhességi hét előtt a nagyobb pulzatilitási indexnek a ductus venosusban nincs prediktív értéke a retardált magzatokban. A megnövekedett pulzatilitási indexnek a ductus venosusban zéró áramlás vagy regurgitáció nélkül nincs szülészeti jelentősége.

Jakovovits Antal dr.

Egyszarvú, nem kommunikáló méh terhessége a magzat megmentésével. Suri, V. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, PGIMER Chandigarh, India): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2002, 81, 473-474.

Egy 23 éves, először terhes nőben a 30. héten cervicalis myomát kórismézték. A méh alsó részén ultrahanggal 90 x 60 mm méretű echoszegény képletet találtak. Hasi fájdalmak miatt isoxuprint adtak a terhesség 34. hetéig. Konzervatív kezeléssel sikerült a terhességet a 36. hétig fenntartani. Akkor oligohydramnion, retardált növekedés, medence végű fekvés miatt császármetszést végeztek.

A nyitott hasban látták, hogy a méh bal felé dőlt, és csak a bal kürt és petefészkek látszik. A medencevégű 1800 g-os magzatot kiemelték. A lepény adherens volt a papírvékony méhfalon. Az Apgar-értékek 8 és 9 voltak. A medence jobb oldalán találtak az előzőleg myomának vélt jobb méhszarvat, kürtöt és ovariumot. A placenta adherens és a méhszaru resectióját végezték. A két méhszaru között összeköttetés nem volt. Az anya újszülöttével a 9. napon egészségesen ment haza. A szövettani lelet szerint a kórisme placenta accreta. A szerzők ennek okát a rosszul fejlett endometriumban látták.

[Ref.: Műtét után megmaradt a terhesség lehetősége a csökevényes méhszarvban vagy mindkét tubában. A spermiumok hasi vándorlása során még a méhtől megfosztott kürtben is elérhetik a petesejtet, mint saját esetünkben (Zbl. Gynkol. 1982, 104, 1619-1621.): évekkel a jobb méhszaru eltávolítása után az ondósejtek a megmaradt csökevényes bal méhszarvon és kürtön át a hasüregekben, majd a méh nélküli jobb kürtben idéztek elő terhességet.]

Jakovovits Antal dr.

Növekedésben szelektív módon retardált monochorialis ikrek összekötő ereinek szelektív fotokoagulációja. Quintero, R. A. és mtsai (13 601 Bruce B. Downs Blvd., Suite 160, Tampa, FL 33613, USA): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, 18 (Suppl. 1), 30.

A szerzők a monochorialis terheseket két csoportba osztották: I. csoport: 17 terhest csupán megfigyelték és II. csoport 11 terhesben a kommunikáló ereket lézer fotokoagulációval elzárták. Legalább egy magzat túlélésében a két csoport között különbség nem volt: I. csoportban 82,3% (14/17), a II. csoportban 72,3% (8/11). Az egyik

iker elhalása 4/7, valamint két terhességnél az iatrogén koraszülés a retardált magzat romló állapota miatt jelentős újszülött morbiditást eredményezett. Az élveszületettek közül neurológiai károsodása volt az I. csoportban 13,6%-nak (3/22), a II. csoportban ez nem fordult elő.

A szelektív módon retardált növekedésű monochorialis ikreket hatásoosan lehet kezelni szelektív lézer fotokoagulációval. A két magzat közti keringés megszüntetésével a terhesség „funkcionálisan” dichorialisá válik, a terhesség lefolyása javult és csökkent az újszülött-morbiditás. Ez a megközelítés új, értékes alternatíva a szelektív módon retardált növekedésű monochorialis ikerterhességek kezelésében.

Jakobovits Antal dr.

Terhességmegszakítás és lepényszövődmények a következő terhességben. Zhou, W. és mtsai (Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai, Kína): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, 80, 1115-1120.

A szerzők az első trimeszterben végzett terhességmegszakítások hatását vizsgálták a következő terhességben kialakuló lepényi szövődményekre. A vizsgálati anyag az 1980–1982 között végzett az első trimeszterben 15 727 terhességmegszakítás utáni első terhesség kimenetele. Ez idő alatt a vizsgált nőknél 12 972 egy és 2755 két vagy több terhességmegszakítás történt. A terhességmegszakításokat majdnem mindig vákuumaspirációval végezték, amit rendszerint curettage követett. A kontrollcsoport 46 026 első szülőből állott.

Az interruptiók utáni csoportban a következő szülésnél a placenta praevia gyakoriság 0,3%, a kontrollcsoportban ugyancsak 0,3%. A placenta retentio a vizsgált csoportban 2,7% a kontrollban 2,3% volt.

Jakobovits Antal dr.

Tüdőgyógyászat

Ziháló légzés. Chiam, P. és mtsai (Dept. of Med., Changhi General Hosp., Singapore 529889 Szingapúr): Lancet, 2002, 360, 850.

A tüdődaganatok között a bronchuscarcinoidok elég ritkán (1–5%-ban) fordulnak elő, de adott esetben problémát jelenthet diagnosztizálásuk. A tünetek ugyanis a légutak elzáródása

miatt tüdőgyulladásban, köhögésben, vérköpetésben és mellkasi fájdalomokban nyilvánulhatnak meg, ezek a tünetek azonban általános és nem specifikus tünetek, s nehéz mögöttük éppen bronchuscarcinoid daganatra gondolni. A kép tüdőasthmát is utánozhat, amelyikre éppen úgy jellemző a ziháló típusú légzés, mint az eosinophil sejtes tüdőszindrómára, valamint a hangszalagok dysfunctiójára is. A bronchuscarcinoid időben történő felismerése a beteg számára gyógyulást jelenthet, mert a tumor műtéttel eltávolítható.

A szingapúri szerzők esete jól példázza az elmondottakat. Egy 47 éves nő jelentkezett kórházukban egy hete fokozódó nehézlégzéssel, köhögéssel és 2 napja tartó lázzal. Az előzményben 18 hónappal korábban asthma bronchialisét diagnosztizáltak, ezzel magyarázták időnkénti ziháló légzését. E mellett 2-es típusú diabetes, dyslipidaemia, magas vérnyomás és elhízás volt még ismeretes a beteg kórelőzményében. A spirometriás vizsgálatok értékei restrictív tüdőelváltozásra utaltak. Az alkalmazott bronchustágítók és az inhalált szteroidok az elmúlt 2 esztendőben lényegesebb javulást nem eredményeztek állapotában.

A beteg felvétele után elvégzett mellkas-röntgenvizsgálat bal oldali tüdőgyulladásra utalt, ennek megfelelő kezelést kezdtek, azonban respiratoricus distressz-szindróma alakult ki, ezért mechanikus ventilációra is szükség volt. Erre gyors javulás következett, de az extubálás után nehézlégzése ismét fokozódott. Az ekkor megismételt mellkas-röntgenvizsgálat a bal oldali tüdőgyulladás felszívódását mutatta, jobb oldalon azonban kifejezett emphysemás kép látszott. Mellkasi CT-vizsgálat a jobb fő bronchus területén *endobronchialis masszát* fedett fel, ezt bronchoszkópia megerősítette és bizonyította, hogy a jobb főhörgő hátulsó falából kiinduló vascularizált tumorról van szó, az elvégzett biopszia *carcinoid* tumort igazolt. A 24 órás 5-hidroxi-indolacetetsav- és a kortizolszint normális tartományon belül volt.

A szövettani vizsgálat eredményét figyelembe véve *endobronchialis lézer resectióval* a tumort sikerült eltávolítani. Utána a ziháló légzés teljesen megszűnt, a beteg panaszmentessé vált, légzésfunkciói is jelentősen javultak. Így bebizonyosodott, hogy a másfél éven keresztül asthma bronchiale miatt kezelt beteg előzetes diagnózisa helytelen volt, a felismert carcinoid eltávolításával teljes gyógyulást lehetett elérni.

Iványi János dr.

Urológia

Az egy ülésben végzett hypospadiasis anterior helyreállító műtét kimenetelét befolyásoló tényezők: 422 eset vizsgálata. Uygur, M. C. és mtsai (Tan M. Ö.: Elci Sokak 19/18, Y. Ayranci, 06550, Ankara, Törökország): Pediatr. Surg. Int., 2002, 18, 142-146.

A szerzők 1982 és 1999 között 422 esetben végeztek egy ülésben hypospadiasis anterior helyreállító műtétet. A hypospadiasis anterior lehet glanularis, coronalis, subcoronalis vagy distalis. A betegek kora 1 és 30 év között volt. A korai szövődmények gyakorisága 18%. Szövődmények: fistulaképződés 49 (12%), necrosis 12 (3%), nyílásproblémák 12 (3%), chordamaradvány 4 (1%) és húgycsőszűkület 1 (1%). A szövődmények szignifikánsan gyakoribbak, ha a nyílás proximálisan van. A második műtét után a siker 95%-os. A sikeres kimenetel a megfelelő technika kiválasztásán és a sebész gyakorlóján múlik. A hypospadiasis korrekciója a legnehezebb problémák egyike az urológiában. A feladat jól működő húgycsővet szerkeszteni, ami kozmetikailag is megfelelő.

Jakobovits Antal dr.

Hímveszősebészet és rekonstrukció. Perovic, S. V. és mtsai (Department of Urology, University Children's Hospital, Tirsova 10, 11000 Beograd, Jugoszlávia): Curr. Opin. Urol. 2002, 12, 191-194.

A szerzők a 2001-ben megjelent, penisrekonstrukciós műtétekkel foglalkozó közleményeket tekintették át. A műtétek célja anatómiai, funkcionális és esztétikai szempontból megfelelő penis elérése.

Először a fejlődési rendellenességeket tárgyalják: a veleszületett görbületet, a diphalliát, a kis és nagy hímvesszők műtéti megoldását. A phelloplasticát trauma vagy daganat miatt, mikrosebészeti és szabad lebeny transzfer technikával végzik. Súlyos veleszületett rendellenességek vagy nemi dysphoria miatt radialis alkar szabad lebenyt ültetnek a micropenis nagybővítéséhez. A képezett neophallus kozmetikailag és funkcionálisan sikeres. A phalloplastica modern technikája megfelelő esztétikai és funkcionális eredményt ad. Feminizáló műtét után is végzik, ha a felötté vált egyének pszichés problé-

mái keletkeznek az eredményt illetően. A Peyronie-betegséggel és a bekövetkezett hímvesszőgörbülettel sok közlemény foglalkozott 2001-ben.

A szerzők megemlítik a penisnagobbítást, az augmentációs sebészetet. A normális hímvessző nagyságát illetően nagy az érdeklődés, főleg az olyan férfiak részéről, akik a sajátjukat kicsinek ítélik. Egy olasz felmérés 3300 olasz férfi adatait dolgozva fel a hossz középértékét nyugalmi helyzetben 9,0 cm-nek, a kőrfogatot a középső részen 10,0 cm-nek és kifeszítve 12,5 cm-nek találta. Bordaporcbeültetéssel a hosszabbítás 2–4 cm.

Az új technikák és a régiók módosításai folytatják a hímvessző rekonstrukciójának javítását. Ezek képesek sok betegnek jobb életminőséget és pszichés kilátást nyújtani.

Jakobovits Antal dr.

Priapismus: szervezett kezelési választék egy ősi problémára.

Carson, C. C. (Division of Urology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA): *Contemp. Urol.*, 2002, 11.

A priapismust Priapusról nevezték el, aki a görög mitológiában a fertilitás, a kertek, kecskék, juhok és méhek istene volt. Priapust néha csúnya, szatírszerű embernek ábrázolták, kerek hassal, masszív nyelvvel, a hímvesszője olyan nagy volt, hogy helyhez kötötte őt, és nem volt képes mozdulni. A modern priapismus meghatározása szerint olyan erectio, aminél hiányzik a szexuális inger, nem követi ejaculatio, órákig vagy napokig tarthat, hasonlóan az ókori isten betegségéhez, a beteget az otthonához vagy kórházhoz kötvé.

Az Amerikai Urológiai Betegségek Alapítvány konszenzuskonferenciát szervezett a priapismusról. A szerző beszámol egy betegről, aki drogabuszus miatt egy pszichiátriai kórházban feküdt. A kezeléshez tartozott különböző pszichotróp gyógyszerek: priapogen, trazodon és nefezodon szedése. A tartós fájdalmas erectiós panaszok ellenére nem kezelték a corpus cavernosum decompressziójával. Ekkor állapota olyan súlyos lett, hogy egyszerű leszívással és gyógyszeres kezeléssel nem, csak shunttel lehetett rajta javítani. A gyógyszeres kezelés erectilis diszfunkciót eredményezett, ami további jelentős depressziót és szexuális distresszt okozott. Négy év után erectiós képességét részben visszanyerte. Ennek a betegnek az esete mutatja, hogy ezt a problémát a halogatás és késlekedés rontja. A be-

következett pereskedés végül elintéződött, de a helyzet könnyen orvosolható lett volna, ha azonnal urológust hívnak.

A szerző szükségesnek ítéli az egészségügyi személyzet, pszichiáterek és pszichológusok felvilágosítását a hosszú távon tartó gondozás lehetőségéről, a priapismus kockázatáról, a gyors felismerés és kezelés szükségességéről.

Jakobovits Antal dr.

Véralvadás, thrombosis

Kétszakaszos együttes mellékvesevérzés primer antifoszfolipid szindrómában (APS). „Alvadás-gátlás mint a vérzés terápiája”.

Heller, T. és mtsai (Med. Abt., Kreisklinik München-Perlach, München, Németország): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2002, 127, 1695-1698.

A mellékvesevérzés a sepsis ismert szövődménye, de ritkán fordul elő. A vérzést thrombophiliás alvadászavarok válthatják ki és az egyidejű thrombosis miatt kiegyensúlyozott terápiára van szükség a pro- és antikoaguláns hatások figyelembevételével.

Egy 56 éves férfi órák óta fokozódó jobb felhási, hátba sugárzó fájdalom miatt került felvételre. Négy évvel korábban recidiváló thrombophlebitisek során antifoszfolipid szindrómát és autoimmun thrombocytopeniát állapítottak meg. Az S és C protein normális volt és a protrombinvizsgálat sem utalt thrombophiliás mutációkra. Per os alvadás-gátló kezelést kezdtek, amit kisebb plasztikai műtét miatt felfüggesztettek, majd heparin adásával folytattak. A beteg általános állapota jó, mindössze a has jobb felső részében jelez fájdalmat, izomvédekezés nélkül. A lábszáron alszáron sárgás purpura, statusa egyébként negatív.

A hematológiai vizsgálatok szerint kismértékű normochrom anaemia és thrombocytopenia – 90 000/μl – derült ki, mérsékelt leukocytosissal és balra tolódással. Quick-érték 57% (INR: 1,3) és az alvadás-gátlás során a PTT 63 s-ra hosszabbodott. Emelkedett volt a foszfátidil-szerin- (IgG) ellenes antitest titer, de a foszfátidil-kolin, foszfátidil-etanclamin és foszfátidil-glicerol ellenanyagok szintje a normális határon belül volt.

További vizsgálat alkalmával hasi szonográfia során enyhe fokú splenomegalia és echoszegény terime derült ki a jobb mellékvese tájékon. A jobb mellékvesét folyadék övezte.

A lelet alapján mellékvese-daganat vetődött fel egyidejű bevérvéssel. Továbbiakban a CT-vizsgálat igazolta a jobb mellékvese (mv) friss vérvzését. A többi szerv normálisnak bizonyult. Mivel a vérzés újabb alvadás-gátlással függött össze, a profilaktikus anticoaguláns kezelést felfüggesztették, ill. kis molekulatömegű heparinnal folytatták. Aspirin a thrombocytopenia miatt nem került szóba. A beteget panaszmentes állapotban engedték haza, de öt nap múlva hasonló panaszok miatt újból jelentkezett, mikor a fájdalmak inkább a bal csípőbe sugároztak. UH-vizsgálat lelete változatlan, a bal mv. nem ábrázolható. Kontroll-CT viszont a bal mv-ben talált mintegy 3 cm-nyi haematomát. Az anaemia lényegében nem változott, a fvs-szám viszont 1,8 G/l-re csökkent. Emellett hyponatraemia – 129 mmol/l – keletkezett a vérnyomás csökkenésével együtt.

Addison-krízis gyanúja miatt 100 mg hydrocortisont adtak 6 óránként; ez után a beteg állapota stabilizálódott; a thrombosisok utáni szekunder vérzéseket APS-nek értelmezték, újabb alvadás-gátlást kezdtek. A beteg saját kérésre hazaengedték.

Mv. vérzések ritkán okoznak hasi fájdalmakat, leginkább laparotomia, ill. boncolás során ismerik fel, a mortalitás éppen ezért nagyfokú. Képalakító vizsgálatokkal viszont korai stádiumban diagnosztizálható; a CT az egyik legérzékenyebb és legspecifikusabb módszer. Többnyire sepsis váltja ki, ritkábban alvadás-gátló kezelés hatására keletkezik. Bilateralis vérzések heparin által indukált thrombocytopeniával és APS-val kapcsolatosak. 141 eset retrospektív vizsgálatából az derült ki, hogy az esetek 14%-a erre a két kórfolyamatra vezethető vissza. A vérzés minden esetben kétoldali volt. Az elsődleges esemény a thrombosis, a vérzés másodlagos. A 70-es években ezt a szekenciát a *mellékvese vénás infarceálódásának* nevezték. A mv. erzettsége thrombosisokra hajlamosít. Az APS tulajdonképpen autoimmun betegség foszfolipidellenes antitestekkel. Az ellenanyagok *in vitro* vizsgálatokban alvadás-aktív foszfolipidekhez kapcsolódnak, aminek következtében az alvadási idő megnyúlik.

A szervezetben nincs alvadás-gátlás, sőt éppen fokozott a thrombosis kockázata. A thrombophilia eredete nem egyértelmű, az ún. antitest-közvetített aktivált protein C-vel szemben szerzett rezisztencia még vita tárgya. A placentában kialakuló thrombosis 5–15%-ban spontán vetéléshez vezet.

A terápia per os anticoaguláns kezelés. Ha nincs thrombosis, akkor kis molekulatömegű heparin rizikósitu-

ációkban. Szóba jöhet immunszuppresszív kezelés is, de csak akkor, ha az alvadásgátló terápia alatt újabb thrombusok keletkeznek. A mv.-elégtelenség felismerése és terápiaja megelőzheti az életveszélyes szövődményeket.

Bán András dr.

Kis molekulatömegű heparinok.

Schröder, F., Weiss, T. (Abt. für Kardiologie und Angiologie, Medizinischen Hochschule, Hannover, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1655-1647.

A kis molekulatömegű heparinok a natív heparin termékei. Több indikációja azonos az eredetivel, és nem vált ki szövődményeket, így járó betegeknek is adható. A kis molekulatömegű heparinok anticoagulans hatásukat szulfatált pentaszacharid szekvencia útján fejtik ki, ami nagy affinitással kötődik az AT-III-hoz, és fokozza az AT-III kötődését az Xa alvadási faktorhoz. A kis molekulatömegű és natív heparin közti különbségnek az a lényege, hogy hatásuk különbözik az Xa faktor és trombin-gátló effektusban.

Ennek a heparinmolekula bizonyos fokú nagysága az előfeltétele. Natív heparin 1:1 arányban kötődik trombinhoz és Xa faktorhoz, ezzel szemben a kis molekulatömegű heparin túlnyomórészt, de nem kizárólag az Xa faktortal kötődik, és csak kismértékben hat a trombinra (IIa-F).

A kis molekulatömegű heparin a vérfehérjékhez kötődik, és gyorsan depolimerizálódik az endothelsejtekben, ill. macrophagokban. A vese lassan választja ki, aminek két következménye van: az adag a beteg testsúlyához adaptálható, és a plazmafelezési idő a natív készítménynek 2-4-szerese (sc. adásnál 3-6 óra). A terápiás anticoagulatio effektusa az Xa-F aktivitásának mérésével kontrollálható (terápiás sáv 0,5-1,0 E/ml). Ezért vérvételre az utolsó sc. beadás után 3-4 órával kerüljön sor, főképpen veseelégtelenségben, vagy ha a beteg testsúlya 45 kg alatt, ill. 100 kg felett van.

Alkalmazási területe a thrombosisprofilaxis, nemcsak a belgyógyászatban, hanem műtételnél, mélyvénás thrombosisokban és I., II. stádiumú tüdőembóliában. Hatásosnak bizonyult instabil anginában és nem transmurális szívinfarktuszban. A különböző, már forgalomban levő kis molekulatömegű heparinok átlagos molekulatömege 4000-6000, az átlagos anti-Xa-anti IIa hányados 1,9-3,8. Belgyógyászati thrombosis-

profilaxisban enoxaparin (Clexan) ajánlott, sebészi beavatkozásokban a többi készítmény is (dalteparin, nadroparin, tinzaparin, certoparin és reviparin; ezek átl. molekulatömege kiskoban eltér egymástól). Igazolt thrombosisokban enoxaparin, nadroparin, tinzaparin ajánlott, míg I. és II. stádiumú tüdőembóliában tinzaparin; instabil anginában az enoxaparin a leghatásosabb.

A mellékhatások ugyanazok, mint natív heparin esetében. Antidotum a protamin; allergiás reakciók előfordulhatnak, heparinindukált thrombocytopenia viszont ritkábban fordul elő, de ennek ellenére vérképkontroll szükséges. Osteoporosis nagyon ritkán fordul elő. A kontraindikációk nagyjából azonosak a natív heparinival: vérzés közvetlenül műtétek után, továbbá sérülések, gastrointestinális és urogenitális vérzések, üvegtesti vérzés és alvadási zavarok. Kerülendő a súlyos máj- és pancreas-betegségben. Veseelégtelenségben a kis molekulatömegű heparinok akkumulálódnak. Ha a kreatininclearance 50 ml/perc alatt van, a felezési idő jelentősen megnyúlik, ezért az adagot csökkenteni ajánlatos és gyakrabban van szükség az Xa-F kontrolljára.

Bán András dr.

Virushepatitis

A hepatitis B vertikális transzmissziója anyai lamivudinkezelés ellenére. Kazim, S. N., Wakil, S., Khan, L. A. és mtsai (Dr. Shiv K. Sarin, Department of Gastroenterology, G B Pant Hospital, New Delhi 110002, India (E-mail: sksarin@nda.vsnl.net.in)): Lancet, 2002, 359, 1488-1489.

Az Orvosi Hetilap szerkesztősege által küldött referálandó közlemény szerzői a hepatitis B vírus vertikális átvitelét tárgyalják anyáról magzatra, lamivudinkezelés mellett, egy eset ismertetése kapcsán. Közepes és magas hepatitis B fertőzöttségű országban a HBV perinatalis átvitele továbbra is probléma maradt a születéskor adott hepatitis B immunglobulin és hepatitis B vakcináció ellenére.

A szerzők egy 25 éves nőt kezeltek napi 150 mg lamivudinnal 1997 augusztusától kezdve. A beteg szövettanilag is igazolt krónikus hepatitis B-ben szenvedett, HBsAg, anti-HBe és HBV DNS pozitív volt, valamint a normális felső határértékének másfélszeresére emelkedett az alaninaminotranszferáz (ALAT) szintje. A

kezelés 4. hónapjára szervezetéből a HGV DNS kimutathatatlanná vált, s az is maradt a következő 12 hónapra, majd a terhesség alatt végig. A beteg 1998 szeptemberében esett teherbe. A terhesség alatt sem amniocentesis, sem egyéb invazív beavatkozás nem történt, majd a beteg a lamivudinkezelés kezdetétől számítva 21 hónappal fiúgyermeknek adott életet. Az újszülöttnak a születéskor 10 µg rekombináns vakcinát (Engerix) adtak, valamint hepatitis B immunglobulint, majd komplettálták a vakcinációt 1 és 6 hónapos korban. Az újszülött negatívnak bizonyult HBsAg-re nézve, azonban pozitívnak mutatkozott anti-HBe-re és HBV DNS-re, születéskor ALAT-szintje 173 IU/l volt. 9 hónaposan pozitív lett anti-HBs-re, anti-HBc-re, továbbra is HBV DNS pozitív maradt, valamint az ALAT-szintje 119 IU/l-re csökkent. A májbiopszia enyhe krónikus hepatitiset igazolt, 2-es szövettani aktivitási indexszel, fibrosis nem mutatkozott. Az anyából és az újszülöttről vett szérumbintákból származó HBV DNS szekvenálásakor komplett szekvencia-azonosságot és hasonló „precore”-mutációt találtak, mely igazolta a vertikális átvitelt.

[Ref.: A szerzők egy esetben újszülöttnél HBV-infekciót találtak, annak ellenére, hogy az anyában tartós lamivudinkezeléssel kimutathatósági szint alá szuppresszálták a HBV DNS-t. Ezt a tényt molekuláris biológiai módszerekkel szerezett bizonyítékokkal is alátámasztották. A nukleozidanalóg lamivudin gátolja a vírus RNS-dependens DNS-polimerázát, mely 4-6 hetes kezelés alatt PCR-rel kimutathatósági szint alá csökkenti a szervezetben a virális DNS szintjét. Korábbi tanulmányok szerint a krónikus hepatitis B-ben szenvedő nőknél a terhesség utolsó hetei alatt adott lamivudin eddig biztonságosnak látszott annak megelőzésére, hogy a fertőzés átvivődjék a magzatra. Jelen eset bizonyítja, hogy a hosszú távú lamivudinkezelés, mely az anyai HBV DNS-t a kimutathatósági szint alá csökkenti, nem minden esetben akadályozza meg a magzat felé a vertikális átvitelt, amelyhez már nagyon alacsony szintű viraemia is elegendő. A prekoncepcionális gondozás fontosságát nem lehet elégszer hangsúlyozni. Tekintettel a lamivudin bizonytalan védő hatására, ajánlott inkább még a terhességet megelőzően a chr. hepatitis B-ben szenvedő nők interferonnal történő kezelése, mérlegelendő ezen kezelés lamivudinnal való kombinálása, természetesen az interferon dokumentáltan csírasejtkárosító hatására való tekintettel a kezelést követő legalább fél éves, kezelésmentes biztonsági időszak betartásával.]

Pálvölgyi Attila dr.

Jubileumi díszoklevelek átadása

2002. október 12. Budapest

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Tanácsa ünnepi ülés keretében adott vas, gyémánt és arany díszokleveleket a 65, 60 és 50 évvel ezelőtt végzett hallgatóinak.

Az Egyetemi Tanács ünnepi ülését dr. Sótónyi Péter professzor, az Egyetem rektora nyitotta meg, üdvözölve a megjelenteket. A Himnusz elénekélése után József Attila „Ars Poetica” című verse hangzott el, majd az Egyetem Kamarazenekarának műsora következett.

Dr. Szollár Lajos professzor dékáni beszédében felidézte a jubiléumok tanulmányi időszakainak jelentős egyetemi, valamint tudományos eseményeit. Ezt követően került sor a vas, gyémánt és arany díszoklevelek átadására. A jubiléumok nevében, az 50 évvel ezelőtt végzett dr. Frater Rózsa c. egyetemi tanár mondott köszönetet az Egyetem megemlékezéséért, és felidézte évfolyama közös emlékeit.

Tisztelt Rektor Úr! Dékán Úr! Kedves Jubiláns kollegák! Hölgyeim és Uraim! Nekem jutott a tisztesség, hogy jubiléum kollegáim nevében megköszönjem azt a díszoklevelet, amellyel az Egyetem, évtizedek múltán is megemlékezik hajdani diákjairól.

A 65, 60, 50 év hosszú idő, az emlékezéskor mégis relatíve rövidnek tűnik az érintettek számára.

Tisztelettel köszöntöm vas- és gyémántdiplomás kollegáinkat. Szeretném emlékeztetükbe idézni az Egyetem Ideg-Elmekórtani Klinikája első professzorának, Moravcsik Ernő Emilnek 1914-ben megjelent tankönyve egy – ma is aktuális – mondatát: „Igen gyakran nem is a gyógyszer, hanem az orvos egyénisége szerz enyhülést”. Engedtessék meg nekem, hogy kissé bővebben korosztályom, az „50-esek” nevében szóljak, nemcsak a jelen levők aránya, de a közös emlékek okán is. „Mi 28-asok félszavakból is értjük egymást”.

Többségünk 1946-ban iratkozott be a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvostudományi karára, végzettünk a Budapesti Orvostudományi Egyetemen és jubilálunk a Semmel-

weis Egyetemen. A mi időnkben már volt „Felvételi Bizottság”, így az előző évfolyamhoz képest „csak” 697 hallgató nyert felvételt. Telve voltunk reményekkel, hiszen lehetőséget kaptunk az orvosi diploma elnyerésére. A tantermek így is csak a létszám töredékére voltak méretezve. Az évfolyam a „belső és külső” telepen oszlott szét, de elméleti, sőt egyes klinikai intézmények is voltak, ahol együttesen kellett elférnünk. Több tárgyból nem volt tankönyv, s a tantermek azért sem voltak üresek, mert a vizsgákhoz jegyzeteinkre és az előadásokra voltunk utalva. Kiss Ferenc anatómiai, később Issekutz Béla gyógyszer-tani szigorlatai voltak azok a vízvonalasítók, amelyek a létszámot jelentősen csökkentették.

Az orvosi oklevelet magyar nyelven (1959-ben cserélték át a „Nos rector” kezdetű hagyományos diplomára) 1952-ben 538-an vehettük át a Nónay Klinika tantermében. Sem a hely, sem az oklevél nem volt olyan díszes, mint korábban, de egyvalami változatlan maradt: a Hippokratészi Eskü, amelynek szelleme végigkísért a pályán.

Az emlékezés óhatatlanul személyekhez kapcsolódó neveket hív elő: közülük legfeljebb egyesek kiemelésére van mód, akiket akkor valamért, pozitív vagy negatív értelemben jelentős személyeknek tartottunk. A „kiemelés” mindig subjektív. Voltak, akiket tiszteltünk és szerettünk, voltak, akiket elfogadtunk, akiket csak azért hallgattunk, mert katalógust tartottak. Tudtunk már Baló József daganatkutatásairól és Zoltán Imre vélekedéséről a – később nevéhez fűződő – profilaktikus császármetszéssel kapcsolatban. Haynal Imre professzor szakmai tudása és egész egyénisége – azt hiszem – mindannyiunkban úgy maradt meg, mint adomány, hogy hallgatói lehettünk. Petényi Géza vizsgakérdései ritkán szorítottak konkrétan a gyermekgyógyászatra, az ismeretek összerendezési készsége, alkalmazni tudása érdekelte. A belgyógyászati diagnosztikát Perényi Gábor és Rosenthal Jenő oltották belénk. A Gyógyszer-tani Intézet adjunktusa Pataky István úgy adta elő a rettegett tételt, a méregtant, mint valami érdekes krimi. Horányi Béla

vizsgáitól mindenki félt, de előadó-képességére utal, hogy a Balassa utcai Klinika tantermének még a lépcsőin sem lehetett helyet kapni. Az utolsó évben kinevezett Nyíró Gyula pedig szép magyar beszédével és mélységes humánumával vonzotta az ifjúságot.

Utólag visszagondolva minden tanárunktól kaptunk valami útravalót; kitől gazdag ismeretanyagot, mástól szemléletet, korát megelőző gondolatot, orvosi-emberi magatartás mintát.

Az évfolyam néhány téren „úttörő” volt. Akkor kezdődtek a tanulókörök, „költői hasonlattal” a mai kiscsoportos oktatás előfutárai. 1948-ban nyitotta meg az Országos Mentőszolgálat kapuit a nők előtt; évfolyamunkból került ki a női mentőszetek első kis csapata, megismerve az „ott és akkor” ellátás alapjait. Mi kezdeményeztük a jubileumi találkozót; az első hajókirándulást a diploma után 20 évvel, Kollár Lajos szervezte, aki már nincs köztünk. Az utolsó 10 évvel ezelőtt volt; ezután vagy a szervezői kedv, vagy a résztvevők fogytak el.

Többen indultunk, kevesebben végeztünk, s a mai névsorban sok az absentia. Meghaltak, külföldre távoztak társaink. A foghíjas névsor rájuk is emlékeztet.

Végezetül szeretnék kívánni névváltozásokat, vizontagságokat átvévelt Egyetemünknek az idők végezetéig tartó, szép folytatást; annak reményében is, hogy 10 év múlva, a gyémántdiploma átadásakor minél többen találkozunk itt.

*

Az ünnepi ülés a Dékán szavait követő Szózat hangjaival zárult.

Frater Rózsa dr.

Világméretű összefogás a dohányzás ellen: felhívás az orvosok erőteljesebb szerepvállalására

Genf, 2002. október 14–25.

1999. október 25-én kezdődött el a világon az első népegészségügyi témájú egyezmény kidolgozása. Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) által kezdeményezett Dohányzásellenes Keretegyezmény szövegének (1) egyeztetéséért felelős kormányközi tárgyalótestület immár ötödször találkozott 2002. október 14–25. között Genfben. Az egyeztetésen az EVSZ tagállamainak több mint 190 delegációja vett részt. A tárgyalások várhatóan jövő év februárjában fejeződnek be, a Keretegyezmény EVSZ általi el-

fogadására a szervezet 2003. májusi közgyűlésén kerül sor.

Míg 1950-ben 300 000, 1975-ben pedig 1,5 millió ember halt meg a világon dohányzás következtében, addig ma az EVSZ legújabb, október 14-én közzétett becslése szerint 4,9 millió. Ez a szám 2030-ra évi 10 millióra emelkedhet. Az EVSZ 1999-ben éppen azért döntött a Keretegyezmény kidolgozása mellett, hogy kezelni tudja a dohányzás okozta epidémiának határokon átnyúló problémáit (reklám, adózás, csomagolás és fogyasztói tájékoztatás, forgalmazás és feketekereskedelem), illetve azért, hogy a világ országai számára iránymutatást adjon a dohányzás visszaszorítását célzó hatékony intervenciók bevezetéséhez.

Magyarországon a KSH szerint évente 28 ezer ember hal meg dohányzás okozta betegségekben, főként szív- és érbetegségekben tüdőrákban. A világon az előkelő hatodik helyet foglaljuk el az elszívott cigaretták mennyiségét illetően (évi körülbelül 20 milliárd elszívott szál cigarettára, erre a dohányosok kb. 300 milliárd forintot fizetnek ki). Különösen ijesztő a tüdőrákmorbiditya emelkedése a nők körében, de a fiatalok között a dohányzás terjedése sem ad okot derűlátásra.

A fentiek alapján Magyarország aktív részvétele a Keretegyezmény kidolgozásában különösen indokolt, mégpedig az alábbi alapelvek mentén:

1. A dohányzás a magyar társadalomra akkora terhet ró, hogy ennek csökkentésére az országnak minden lehetőséget meg kell ragadnia, többek között azt, hogy elősegítse egy szigorú Keretegyezmény elfogadását, majd annak javaslatait valósítsa meg a gyakorlatban.

2. Semmiképpen sem érdemes egy, a jelenlegi magyar törvényi szabályozásnál gyengébb intézkedéseket előíró Keretegyezmény-szöveget támogatni, még akkor sem, ha az Európai Unió (amelynek országaiban általában jóval kisebb a dohányzás okozta társadalmi kár, mint nálunk) álláspontja kevésbé szigorú volna. A dohányzás visszaszorítása terén elért eddigi magyar sikereket (nemdohányzók védelmében hozott törvény, reklámtörvény, rendszeres adóemelés) nem érdemes veszélyeztetni. Fennáll ugyanis a veszély, hogy ha a Keretegyezmény gyenge lesz, a dohányipar olyan igénnyel léphet fel, hogy Magyarországon is a Keretegyezmény szerinti szabályozást vezessük be (2).

A Keretegyezmény kidolgozása alkalmából a British Medical Association, a World Medical Association támogatásával 2002. október 21-én kiáltványt tett közzé. Ebben felszólítot-

ta a világ orvosait, hogy váljanak a dohányzás elleni fellépés aktívabb szószólóivá. A stratégiai dokumentumot, mely a „Mikroszkóp alatt a dohány: orvosok kiáltványa a dohányzás elleni világméretű fellépésért” címet viseli (3), Gro Harlem Brundtland dr., az EVSZ főigazgatója indította útjára. Ez alkalomból tartott beszédében Brundtland asszony kiemelte, hogy az orvosoknak fel kell használniuk a dohányzás ártalmaival kapcsolatos ismereteiket a hozzájuk fordulókkal történő kommunikációjukban, és személyes példamutatásukat is be kell vessék ahhoz, hogy a dohányzás társadalmi költségeinek csökkentéséhez erőteljesebben hozzájáruljanak. A főigazgató asszony szerint az orvosokra nemcsak betegek figyelnek oda, hanem a társadalom és a döntéshozók is, amikor a dohányzás visszaszorítására vonatkozó intézkedéseket mérlegelnek. Ezért az orvosok sokkal határozottabb szerepvállalására van szükség a dohányzás visszaszorítását célzó intézkedések a lakosság általi elfogadtatásában, és azok bevezetésében a döntéshozók körében történő előmozdításában.

Az orvosok útjára bocsátott kiáltványa a következőképpen szól:

„A dohányzás az egészség egyik legfontosabb veszélyeztetője. Becslések szerint a XXI. században 1 milliárd ember hal majd meg dohányzás okozta betegségben. Az epidémia a fejlődő világ felől gyorsan terjed a fejlett világ felé. Határozott beavatkozás már régóta időszerű.

Az orvosok szerepe a betegségek és halálesetek megelőzésében alapvető. De a dohányzás nemcsak orvosi probléma. A kormányoknak és a nemzetközi szervezeteknek is lépniük kell.

Az EVSZ Dohányzásellenes Keretegyezménye egy olyan nemzetközi szerződés lesz, melynek célja, hogy a lakosság egészségét megvédi a dohányzástól. Az orvosok véleménye szerint a Keretegyezménynek tükröznie kell a tudományos evidenciát.

Felszólítjuk a kormányokat, biztosítsák azt, hogy a Keretegyezmény magában foglalja mindazokat a stratégiákat, melyek hatékonyan bizonyultak a dohányzás visszaszorításában, beleértve azokat, amelyek:

– minden cigarettadobozon világos és informatív egészségügyi figyelmeztetés elhelyezését kívánják meg;

– gátat vetnek az olyan állítások elterjedésének, hogy egyes cigaretták egészségesebbek másoknál;

– emelik a cigaretta árát az adóterhelés növelése révén;

– véget vetnek a dohányreklámozásnak;

– védik a nemdohányzókat a dohányfüsttől.

Az orvosok feladata, hogy az egészség lehető legmagasabb fokú védelmét előmozdítsák. Kiáltványunk felszólítja az országok kormányait és a nemzetközi szervezeteket, biztosítsák, hogy ez az alapelv a Keretegyezmény központi gondolatává váljon.”

Sajnálatos, hogy Magyarországon a dohányzás prevalenciája az orvosok körében nem sokkal marad el az átlaglakosságétól (a medikusok majdnem 32%-a, az orvosok és tanárok közel 30%-a dohányzik) (4). (Összehasonlításként Ausztráliában az orvosnők 2, az orvosok 4%-a (sic!) dohányzik, Svédországban 6–6, Nagy-Britanniában 8–6% a megfelelő értékek) (5). A dohányzó orvost kevésbé foglalkoztatja betege dohányzása, és ritkábban tanácsolja a dohányzástól való leszokást páciensének (egyéb-ként kevésbé is volna hiteles közvetítője egy leszokást bátorító üzenetnek). Pedig az orvosok szerepe óriási a dohányzástól való leszokásban: a beteg dohányzása felőli érdeklődés, és dohányos páciens esetén egy 3 perces nagyon rövid tanácsadás 2%-ban tántorítja el a dohányzást szokása folytatásától (6). Feltételezve, hogy a magyar lakosság majdnem kétharmada évente legalább egyszer találkozik orvossal (7), ennek az úgynevezett „minimális intervenciónak” a hazai elterjedése évi legalább 70 ezer leszokott dohányost jelentene. Ez a beavatkozás tehát minden gyógyszerrel hatékonyabban védi a hozzánk forduló egyén egészségét. Kedves kollégák, erre ne sajnáljuk az időt!

IRODALOM: 1. A Keretegyezmény 2002. júliusában kiadott szövege magyar nyelven elérhető a <http://w3.ernetnet.hu/dohany/letolt-evsz.htm>, angol nyelven pedig a <http://www.who.int/gb/fctc/> cím alatt. – 2. Szilágyi, T.: Protecting Hungary from Downward Harmonisation. Can Hungary Sustain Its Achievements in Tobacco Control? Alliance Bulletin, Issue., 28, Page 5, 16 October 2002. URL: <http://www.fctc.org/Issue28.pdf> – 3. Tobacco Under the Microscope. The Doctor's Manifesto for Global Tobacco Control. Tobacco Control Research Centre, British Medical Association, 2002. URL: <http://www.doctorsmanifesto.org> – 4. Paulik, E. és Pákozdi, L. adatai, lásd <http://www.stardust.hu/dohanyzas> – 5. Mackay, J., Eriksen, M.: The Tobacco Atlas, WHO, 2002. – 6. Fiore, M. C. és msai: Smoking cessation. Clinical Practice Guidelines No. 18. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, Publication No. 96-0692, 1996. – 7. Rupp Á.: A mentálhigiéniés problémák közgazdasági terhei, előzetes becslések, 1995.

Szilágyi Tibor dr.

HÍREK

Meghívó

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és a Budapesti Irgalmasrendi Kórház (BIK) következő közös programját 2003. március 10-én (hétfőn) 14³⁰ órai kezdettel tartja.

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

Dr. Bertók Lóránt: Epesavak szerepe a szervezet védelmében

Dr. Gyurkovics Klára: Epesavak a pikkelysömör kezelésében

Megjelenésére feltétlenül számítunk.

Meghívó

az Onkoradiológiai Központ (Uzsoki) tudományos ülésére

Fejezetek az Onkoradiológiai Központ tudományos munkájából az elmúlt tíz év tükrében

Időpont: 2003. március 12. (szerda) 14 óra
Az ülés helye: Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház új (C) épület földszinti előadóterme

Üléselnökök:

Prof. Dr. Sótóyi Péter, a Semmelweis Egyetem rektora

Dr. Golub Iván főigazgató

Program:

Bevezetés:

Dr. Takácsi Nagy László: 10 év technikai fejlesztésének és betegforgalmának adatai

1. Dr. Nagykálnai Tamás, Dr. Landherr László: A CMF-től a Herceptinig: az emlőrák gyógyszeres kezelése

2. Dr. Naszály Attila, Dr. Patonay Péter: A nem kissejtes tüdőrák sugárterápiája az ezredfordulón

3. Dr. Nemeskéri Csaba, Dr. Póti Zsuzsa:

A méhnyakrák kezelésének fejlődése az elmúlt 10 évben

4. Dr. Landherr László, Dr. Nagykálnai Tamás: Új lehetőségek a rectum, a hólyag és az anális csatorna tumorok terápiájában az utóbbi évtizedben

5. Dr. Patyánik Mihály, Dr. Bucsics Tamás: Szemléletváltozás és a technikai feltételek fejlődése 10 év alatt a fejnyak tumorok ellátásában

6. Dr. Takácsi Nagy László, Dr. Varga Szilvia, Dr. Mészáros Edina, Dr. Katona Csilla: Az emlőrák posztoperatív sugaras kezelésének változása 1993 és 2003 között

7. Dr. Zaránd Pál, Pesznyák Csilla: Minőség egyenlő ISO minősítés (elmúlt 10 év fejlesztéseinek eredménye)?

Zárszó:

Dr. Mayer Árpád: Újabb fejlesztések, reális jövőkép

Sponzor: Roche (Magyarország) Kft.

IV. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság

Időpont: 2003. április 11.

Helyszín: Hotel Lidó és Squash Centrum (1031 Budapest, Nánási út 67.)

A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2003-ban hagyományosan áprilisban rendezi meg a IV. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot, a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben.

Nagy örömminkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben is, a tavalyihoz hasonlóan egynaposra tervezzük a versenyt, így reméljük, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozik. Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. Ebédidőben helyet kap a tudomány is.

A napot ünnepélyes díjátadás zárja. A rendezvény célja az egyéb sportágak-

ban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.

Nevezési díj: 5000–Ft/fő

Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.

A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.

Érdeklődés és jelentkezés:

Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda

Tel: 374-7030, Fax: 312-1582

E-mail: vamos@congress.blavo.hu

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki. Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetemen, ill. a Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1928-ban, 1933-ban, 1938-ban, 1943-ban, 1953-ban szereztek meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, hogy nyújtsák be kérelmüket a gránit, rubin, vas, gyémánt, ill. arany díszoklevél elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.) lehetőleg 2003. április 30-ig.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban (tel: 317-6233) vagy letölthető az Egyetem honlapjáról (www.sote.hu) a „Hirdetmények” rovatból.

Felhívás

Az „Association le Pont Neuf” szervezésében lehetőség nyílik franciaországi ösztöndíjra.

Jelentkezési határidő: 2003. március 31.

Információ: Dr. Erdős Andrea

Tel: (06-30) 914-5236

Kérjük Szerzőinket, hogy dolgozataikat kinyomtatott formában és elektronikus úton is juttassák el az Orvosi Hetilap Szerkesztőségébe.

A Szerzői Útmutatóban foglaltak tekinthetők irányadónak.

E-mail címünk: orvosi.hetilap@axelero.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Magyar Imre Kórház** (8400 Ajka, Korányi F. u. 1.) kórházigazgató-főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, orvosi állások betöltésére:

- Aneszteziológia-intenzív Osztályra 3 fő
- Belgyógyászat-pulmonológia mátrix Osztályra 2 fő
- Csecsemő-gyermekgyógyászati Osztályra 2 fő
- Neurológia Osztályra 2 fő
- Baleseti sebészeti Osztályra 2 fő
- Általános sebészeti Osztályra 2 fő
- Szemészeti Osztályra 2 fő
- Mozgásszervi rehabilitációs Osztályra 1 fő
- Központi radiológiai Osztályra 1 fő

Az általános sebészeti osztályra *sebész, érsebész, a baleseti sebészeti osztályra traumatológus, ortopéd, illetve kézsebészeti, a belgyógyászat-pulmonológia mátrix osztályra belgyógyász, pulmonológiai, nefrológiai szakképesítéssel* rendelkezőket is várunk. Valamennyi állásra elsősorban szakorvosi képesítéssel rendelkezők jelentkezését kérjük, de szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.

Pályázati feltétel: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, igazolvány orvosi nyilvántartásról, kamarai tagság igazolása. Szakorvos pályázata esetén szakorvosi képesítés. Bérézés: megegyezés szerint. Lakás: Az állás betöltése esetén megbeszélés tárgya képezi, szolgálati jellegű lakást biztosítunk. Pályázatot a fenti címre *Dr. Schreithofer Lajos* kórházigazgató-főorvoshoz kell

benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.) az *Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályra* szakorvost keres.

- általános orvosdoktori diploma
- aneszteziológia-intenzív terápia szakorvosi szakképesítés
- magyar állampolgárság
- egészségi alkalmasság
- büntetlen előélet

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- diploma és szakorvosi szakképesítés, valamint egyéb képzettséget, ismereteket tanúsító okiratok másolata
- OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás) másolata
- működési nyilvántartásba vétel igazolása
- MOK tagság igazolása
- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány

A pályázatokat *Dr. Bedros J. Róbert* főigazgató főorvoshoz 3 példányban kérjük benyújtani a közzétételtől számított 30 napon belül.

Sümeg Városi Kórház és Rendelőintézet [8330 Sümeg, Kompanik Zs. u. 6., tel:

(06-87) 352-444] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *Pszichiátriai Osztályra 3 orvosi állás* betöltésére.

Pszichiátriai gyakorlattal rendelkezők, ill. kezdők is pályázhatnak.

Bérézés: megegyezés szerint.

Az állások azonnal betölthetők.

Lakás biztosított. Orvosházaspár előnyben.

Magyarország piacvezető orvostudományi szakfolyóirata – az **Orvostovábbképző Szemle** – felvételt hirdet 1 fő teljes munkaidőjű 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.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXI/1. D. A leírt esetben az idős nőbeteg tünetei polymyalgia rheumaticára utalnak.

CXXXI/2. D. Kis dózis p.o. corticosteroidra jól reagál a polymyalgia rheumatica.

CXXXI/3. C. Dermatomyositis *paraneoplasziás* tünetként jelentkezhet

CXXXI/4. A. A Takayasu-szindróma („pulzus nélküli betegség”): fiatal nőkben gyakoribb, a felső végtagon a vérnyomás sokszor egyáltalán nem mérhető, olyan alacsony.

CXXXI/5. D. SLE-re jellemző a leukopenia.

CXXXI/6. E. A felsoroltak mindegyike lehet rheumatoid arthritis pulmonalis manifesztációja.

CXXXI/7. E. Mindegyik állítás igaz Lyme-kórra.

CXXXI/8. D. A pangásos szívelégtelenség *nem* jellemző Wegener-granulomatosisra.

CXXXI/9. D. *Juvenilis* rheumatoid arthritisben csak az esetek 10–20%-ában fordul elő rheumatoid faktor.

CXXXI/10. B. A Weber-Christian-betegség nem jár gyakran gyors progresszióval. Remissziók és relapsusok váltogathatják egymást, ritkán fatális. Néha lymphomával társul.

CXXXII. sorozat

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

- CXXXII/1. A hypothyreosis leggyakoribb oka ma felnőttben:
A: trauma
B: radiojódterápia
C: „primer hypothyreosis”
D: mellékpajzsmirigy műtét.
- CXXXII/2. A köszvényes nephropathia gyakori manifesztációja:
A. nephrosis szindróma
B. isostenuria és mérsékelt albuminuria
C. akut veseelégtelenség
D. akut tubulusnecrosis
E. malignus hypertonia
- CXXXII/3. A hypoparathyreosis leggyakoribb oka:
A. idiopathiás
B. familiaris
C. postirradiációs
D. sebészi eltávolítása után
- CXXXII/4. Mellékvesekéreg-elégtelenségben jellemző:
A. az archőr sápadt
B. diabeteses glukozintolerancia
C. a vízkiválasztás zavara
D. magas vizeletketosteroid-szint
- CXXXII/5. Súlyosan elhízott egyénben leginkább várható
A. normális halálozási kockázat
B. hypothyreosis
C. alacsony P_{CO_2} -érték
D. hypertrigliceridaemia
- CXXXII/6. Redukáló anyag van a vizeletben a következő állapotokban, *KIVÉVE*:
A. renalis glycosuria
B. pentosuria
C. fructosuria
D. oxalosis
- CXXXII/7. Porphyriás beteg ne kapjon:
A. barbiturátot
B. chloropromazint
C. magas kalciumtartalmú étrendet
D. corticosteroidot
- CXXXII/8. Mit okoz háromhetes éhezés súlyosan elhízott egyénben?
A. normális vércukorszintet
B. súlyos hypoglykaemiát
C. súlyos hyperglukaemiát
D. normális alatti vércukorszintet, ami azonban még nem jár súlyos hypoglykaemiával
- CXXXII/9. Vizelet 5-OH-indolecetsav-ürítés megnövekedése észlelhető:
A. phenylketonuriában
B. alkaptonuriában
C. carcinoid szindrómában
D. disszemínált carcinosisban
- CXXXII/10. Hyperparathyreosis társulhat a következő állapotokkal, *KIVÉVE*:
A. Zollinger–Ellison-szindróma
B. mellékvese-adenoma
C. acromegalia
D. hererák

A megfjtések beküldési határideje 2003. március 15.

A megfjtések levelezőlapra 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.

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 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, szakterületen 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

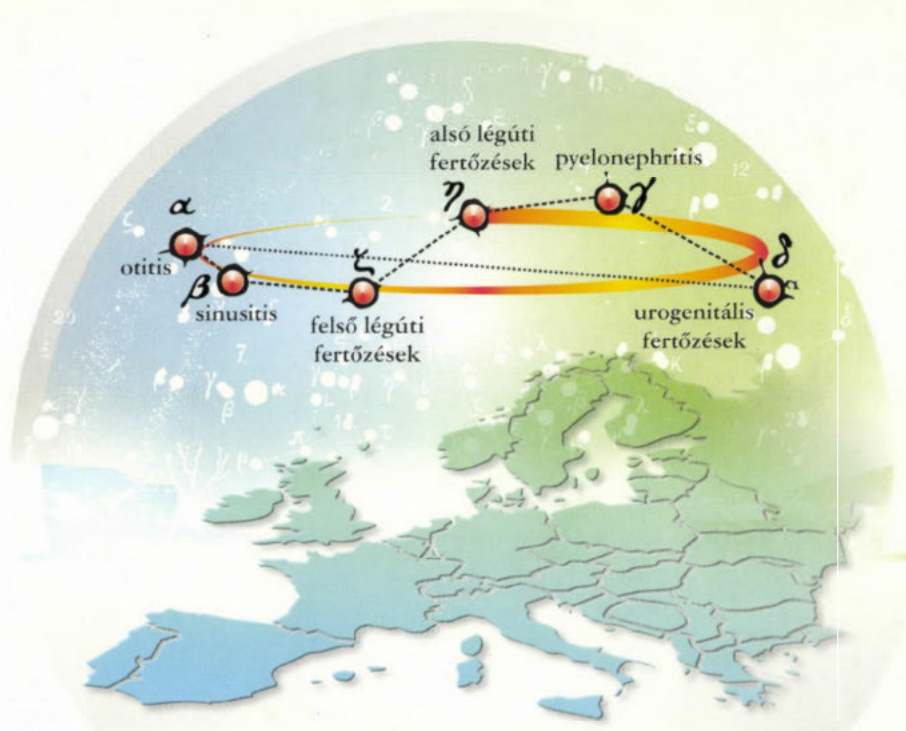


MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



Suprax[®]
c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•
napi egyszeri adagolás

•
nincs ismert interakció

•
kedvező rezisztencia viszonyok



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773
További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 10. szám

2003. március 9.

560 Ft

Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás
Magyarországon? 451

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Foszfolipidellenes antitestek akut coronaria szindrómában 461

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

Újabb adatok a hazai hantavírusok népegészségügyi jelentőségének vizsgálatához 467

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Antioxidánsok és érbetegségek 475

HORUS

Egy amerikai sikertörténet: Max Thorek (1880–1960),
a nemzetközi sebész kollégium magyar származású alapítója 483

IN MEMORIAM

Gerencsér Ferenc dr. (1931–2002) 485

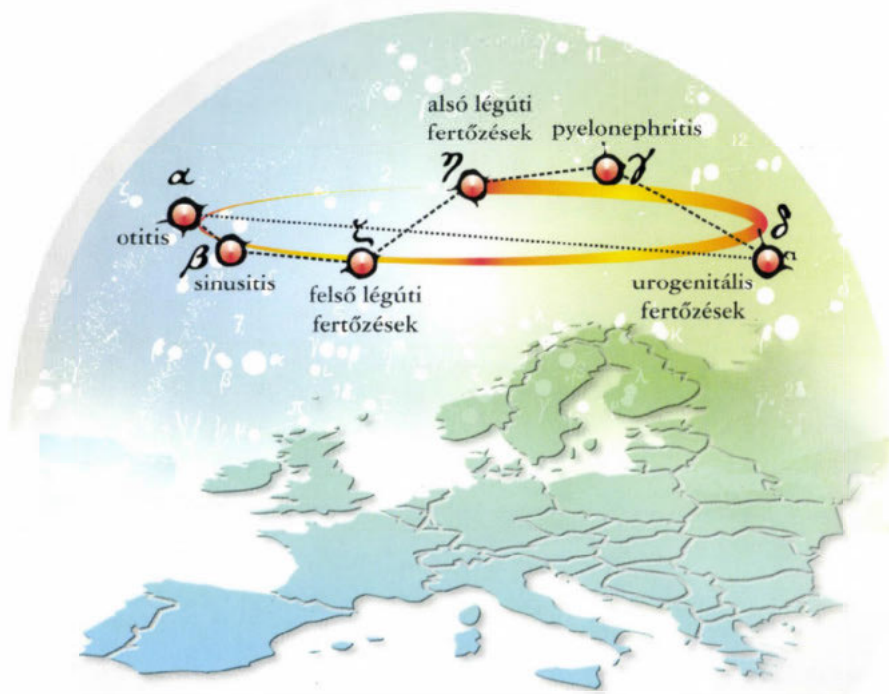
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 487

KÖNYVISMERTETÉSEK 492

HÍREK 496



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



Suprax[®]

c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•
napi egyszeri adagolás

•
nincs ismert interakció

•
kedvező rezisztencia viszonyok



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773
További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 10. szám – 2003. március 9.



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., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,
Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
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. (Toronto), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
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 10. szám – 2003. március 9.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 9., 2003. Volume 144. No. 10.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban,
epidemiológiai korszakváltás Magyarországon?
Józan Péter dr.

451

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Foszfolipidellenes antitestek
akut coronaria szindrómában

Soltész Pál dr., Veres Katalin dr., Lakos Gabriella dr.,
Kerényi Adrienn dr., Szegedi Gyula dr.

461

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Újabb adatok a hazai hantavírusok népegészségügyi
jelentőségének vizsgálatához

Ferenczi Emőke dr., Rácz Gábor dr., Szekeres Judit,
Balog Katalin dr., Tóth Etelka, Takács Mária dr.,
Csire Márta, Mezey Ilona dr., Berencsi György dr.,
Faludi Gábor dr.

467

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Antioxidánsok és érbetegségek

Matkovics András dr.

475

HORUS

Egy amerikai sikertörténet: Max Thorek (1880–1960),
a nemzetközi sebészakadémia magyar származású
alapítója

Langer Róbert dr.

483

IN MEMORIAM

Gerencsér Ferenc dr. (1931–2002)

Fehér János dr.

485

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

487

KÖNYVISMERTETÉSEK

492

GYÓGYSZERHÍRADÓ

495

HÍREK

496

New trend in mortality and life expectancy,
the beginning of the fourth stage of
epidemiologic transition in Hungary?

Józan, P.

451

ORIGINAL ARTICLES

Antiphospholipid antibodies in acute coronary
syndrome

Soltész, P., Veres, K., Lakos, G., Kerényi, A.,
Szegedi, Gy.

461

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Novel data on the examination of public health
importance of domestic hantaviruses

Ferenczi, E., Rácz, G., Szekeres, J., Balog, K.,
Tóth, E., Takács, M., Csire, M., Mezey, I.,
Berencsi, Gy., Füredi, Gy.

467

REVIEW ARTICLES

Antioxidants and vascular diseases

Matkovics, A.

475

HORUS

An american success story: Max Thorek (1880–1960),
the hungarian-born founder of the international
college of surgeons

Langer, R.

483

IN MEMORIAM

Ferenc Gerencsér M.D. (1931–2002)

Fehér, J.

485

FROM THE LITERATURE

487

BOOK REVIEWS

492

DRUG NEWS

495

NEWS

496

Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon?

Józan Péter dr.

Központi Statisztikai Hivatal, Budapest

2001-ben 18 ezerrel kevesebben haltak meg mint 1993-ban. Nyolc év alatt a halálozások évi száma 12 százalékkal, gyakoriságuk 10 százalékkal csökkent; a születéskor várható élettartam 3,3 évvel emelkedett. Magyarországon megszűnt a krónikus epidemiológiai válság és az ország – a halálozási viszonyokat tekintve – elkezdte a felzárkózást az Európai Unió átlagához. Mindazonáltal sok időnek kell még eltelnie ahhoz, hogy ezt az átlagot elérjük. A halandóságban, illetve az életkilátásokban bekövetkezett kedvező fordulat legfontosabb jelleménye, hogy áttörés következett be a keringési rendszer betegségeiből származó mortalitás leküzdésében. Mind az egészségmegőrzés, mind a preventív és kuratív medicina hozzájárult az epidemiológiai fejlődésben tapasztalható megújuláshoz. Mégis megalapozott azt állítani, hogy a kedvező változás lényegében a rendszerváltozás eredménye. Megkockáztatható, hogy hazánkban epidemiológiai korszakváltás következett be: a spontán progrediáló, nem fertőző krónikus betegségekből származó halandóság kritikus periódusa átfejlődően van a késleltetett nem fertőző idült betegségek okozta mortalitás epidemiológiai korszakába.

Kulcsszavak: halandóság, életkilátások, fordulat, rendszerváltozás, epidemiológiai korszakváltás

New trend in mortality and life expectancy; the beginning of the fourth stage of epidemiologic transition in Hungary? In 2001 there were 18 000 fewer deaths than in 1993. In eight years, the annual number of deaths decreased by 12 per cent, the death rate by 10 per cent, and life expectancy at birth increased by 3.3 years. The chronic epidemiologic crisis came to an end, and the long process of closing the gap in life expectancy at birth between Hungary and the European Union started in the mid 1990s. There is still a long way to go, however, before the country reaches EU levels in terms of life expectancy at birth. The most important phenomenon of the favourable turn in mortality and life expectancies has been the decline in the death rate due to cardiovascular diseases. Health promotion and preventive and curative medicine have contributed to the improving epidemiological situation, but the decisive factor in the lower death rates and consequently longer life expectancies at different ages, including old age, has been the change in the socio-economic and political system. Hungary appears to be at the beginning of the fourth stage of epidemiologic transition, i.e. having left the stage of chronic noninfectious diseases, it has entered the stage of delayed chronic noninfectious diseases.

Key words: death rate, life expectancy at birth, decline in mortality, change in the socioeconomic and political system, epidemiologic transition

A halandóság három évtizedes emelkedése 1993-ban tetőzött^{a, b}, (a hivatkozásokra vonatkozólag lásd függelék) a születéskor várható élettartam az 1960-as évek első felének szintjére esett vissza; az elhúzódo epidemiológiai válság mélypontot ért el. 1994-től azonban a mortalitás jelentősen csökken, és az utóbbi nyolc évben az életkilátások nagymértékben javultak.

2001-ben^c 18 ezerrel kevesebben haltak meg, mint 1993-ban, a születéskor várható élettartam az utóbbi nyolc évben 3,3 évvel emelkedett (11). A változás mértéke és az annak kezdete óta eltelt nyolc év elegendő bizonyíték annak megállapítására, hogy *kedvező fordulat* következett be a halandóságban és az életkilátásokban Magyarországon. Véget ért az az időszak, amelyben a halálozások száma az évi mintegy 100 000-ról közel 150 000-re nőtt, és ezzel összefüggésben a születéskor várható élettartam hozzávetőleg egy évvel csökkent (8).

Az utóbbi nyolc évben bizonyosan tartósan érvényesülő alapirányzattá vált a mortalitás javulása és a várható élettartam meghosszabbodása. Magyaror-

szágon megszűnt a krónikus epidemiológiai válság, és az ország – a halálozási viszonyokat tekintve – elkezdte a felzárkózást az Európai Unió átlagához. Mindazonáltal sok időnek kell még eltelnie ahhoz, hogy ezt az átlagot elérjük.

A csökkenő halandóság és a javuló életkilátások nem feltétlenül jelentik, hogy jelenleg kedvezőbbek a megbetegedési viszonyok, mint egy évtizeddel ezelőtt, mert az idült betegségek prevalenciája még növekedhet is, nagyrészt azért, mert a népesség öregszik (1, 4, 14, 25). A fordulat jelentőségét azonban nem lehet túlbecsülni. Csehországban és Lengyelországban már a rendszerváltozás első éveiben megfigyelhető volt a magyarországihoz hasonló változás. Nem erőltetett azt állítani, hogy a halandóság csökkenése és az életkilátások minden életkorban megfigyelhető javulása a rendszerváltozást követő társadalmi-gazdasági átalakulás egyik kitüntetett jelentőségű eredménye, amelynek közvetve fontos demográfiai, társadalmi, gazdasági és politikai implikációi vannak. Elegendő csak a népesség öregedését említeni, amely részben az öregkorban (is) meghosszabbodott várható élettartamok következménye.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Általános halandóság

2001-ben 132 ezren haltak meg, 1000 emberre 13 halálozás jutott. A mélypontot jelentő 1993-as évben a halálozások száma 150 ezer, aránya 14,5 ezrelék volt. Nyolc év alatt a halálozások évi száma 12 százalékkal, gyakoriságuk 10 százalékkal csökkent. A csökkenés még jelentősebb lenne, ha a népesség nem öregedett volna az utóbbi nyolc évben (is); ebben az esetben a halálozási rátát tekintve elérte volna a 19 százalékot^d (1. ábra).

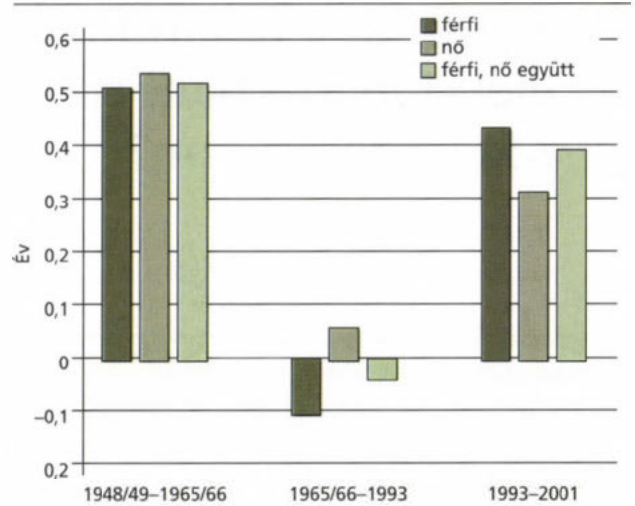


1. ábra: A halálozások száma és a nyers halálozási arány 1993–2001 között

A születéskor várható élettartam 1993 és 2001 között 69,0 évről 72,3 évre emelkedett; ez utóbbi a legmagasabb érték a várható élettartamok száz éves idősorában^e. A várható élettartam évi átlagos 0,4 éves növekedése nyolc éven keresztül ritkán előforduló, igen jelentős életésély-javulás, amelyre Magyarországon a II. világháború után csak az 1950-es évtizedben volt példa, és más országokban is csak kivételesen figyelhető meg. Ehhez a halálozási viszonyok általános, mindkét nembben, minden korcsoportban és a fontosabb halálokok jelentős részében bekövetkező jelentős javulása szükséges, és valóban Magyarországon éppen ez történt az utóbbi nyolc évben. Igaz, hogy az 1960-as évek közepétől az életésélyek növekedésének igen nagy és viszonylag könnyen előhívható tartalékai halmozódtak fel, mivel a várható élettartam mintegy három évtizedig nem hogy emelkedett volna, de valamelyest még süllyedt is (8, 11). Ezt ábrázolja a 2. ábra, amelyen a várható élettartam évenkénti átlagos változása látható a II. világháború utáni epidemiológiai fejlődés három időszakában.

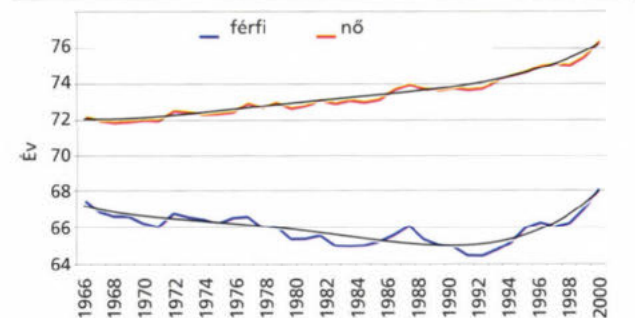
A halandóság nemi különbségei

A férfi népesség várható élettartama 3,6 évvel nőtt, míg a női népességé 2,6 évvel. A férfiak életkilátásainak a nőkét meghaladó mértéke az alapvető demográfiai-epidemiológiai változás egyik megbízható bizonyítéka (2, 3, 26). Az egész 20. századi demográfiai-epidemiológiai fejlődésre ugyanis az volt jellemző,



2. ábra: A születéskor várható élettartam évi átlagos változása a II. világháború utáni epidemiológiai fejlődés három időszakában

ző, hogy a nők várható élettartama sokkal jobban emelkedett mint a férfiaké: 1900 és 1993 között a nők életésélyei 35,7 évvel nőttek, míg a férfiaké csak 28,0 évvel. A férfiak fokozódó hátránya kiváltképpen az 1960-as évek derekától az 1990-es évek derekáig tartó mintegy három évtizedben nőtt meg, midőn várható élettartamuk két és fél évvel csökkent, miközben a nőké két évvel nőtt (3. ábra).

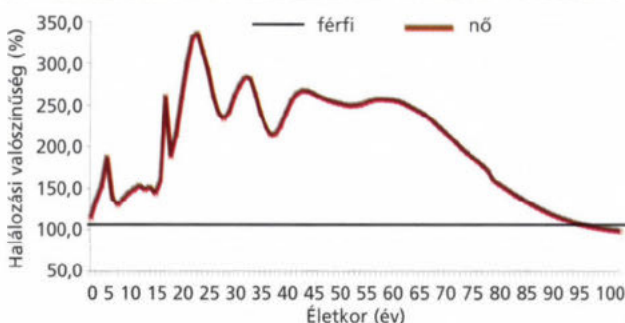


3. ábra: A születéskor várható átlagos élettartam a férfi- és a női népességben 1966–2001 között

Az epidemiológiai fejlődés jelenlegi szakaszában hosszú időre prognosztizálható a férfi népesség várható élettartamának a női népességét meghaladó mértékű emelkedése. Ez részben azzal magyarázható, hogy a férfi népesség várható élettartama a női népességéhez képest meglehetősen alacsony, és alacsonyabb értékről könnyebb a várható élettartamot emelni, másképpen fogalmazva: a férfi populációban lényegesen nagyobbak az életkilátások javításához szükséges tartalékok, mint a női populációban. A nők várható élettartamának meghosszabbodását nehezíti, hogy társadalmi szerepük és ennélfogva munkakörülményeik, életmódjuk egyre hasonlóbba válik a férfiakéhoz, aminek az a velejárója, hogy körükben az egészségkárosító kockázati tényezők, pél-

dául a dohányzás gyakorisága közeledik a férfiakéhoz (5, 9, 20).

A 4. ábra a férfi népesség életkor szerinti halálozási valószínűségeit mutatja a női népesség halálozási valószínűségeinek százalékában 2001-ben. Az ábra meggyőzően szemlélteti a két nem korszpecifikus halandósága közötti kiváltképpen nagy különbséget a 15–69 év közötti ötéves osztályközű korcsoportokban, ami az egész 20. századra jellemző volt. A legnagyobb férfi halandósági többlet a 20–24 éves korcsoportban található, és az az erőszakos eredetű halálozások következménye.

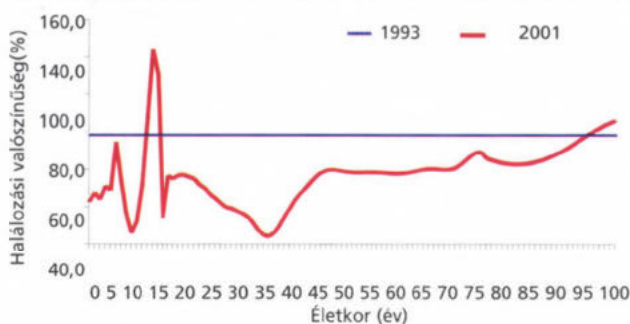


4. ábra: A férfi népesség halálozási valószínűségei a női népesség halálozási valószínűségének százalékában 2001-ben

A halandóságban és az életkilátásokban az utóbbi nyolc évben bekövetkezett fordulat természetesen nem változtatta meg az okspecifikus mortalitás nemi különbségeit, az általában *magas maszkulinitási arányt*, de a fertőző betegségek, a keringési, légző- és emésztőrendszer betegségeinek főcsoportjában a férfi többlethalandóság csökkent, míg a daganatok és az erőszakos események okozta halálozások főcsoportjában a férfi többletmortalitás nőtt 1993 és 2001 között (8, 11).

Korszpecifikus halandóság

A 5. ábra a férfi népesség 2001. évi kor szerinti halálozási valószínűségeit mutatja az 1993. évi kor szerinti halálozási valószínűségeinek százalékában. Az ábrán jól látható, hogy a halálozási valószínűség 2001-ben – a 11–12 éves életkortól és az aggkorúakétól eltekintve – minden életkorban alacsonyabb, mint 1993-ban volt. Legnagyobb a csökkenés a kisiskolás- és a fiatal felnőtt korban: a 8 éves gyermekek és a 35 éves férfiak esetében például 53 százalékkal. Valójában annak van jelentősége, hogy a halandóság szempontjából 1965/66 és 1993 között kritikusan viselkedő *középkorú korcsoportokban következett be az áttörés az életkilátásokat illetően*; a mortalitási probabilitás még a 65 éves életkorban is közel 20 százalékkal volt alacsonyabb 2001-ben, mint 1993-ban, jóllehet ebben az életkorban már nehezebb az életésélyeket javítani. A halálozási valószínűségnek a 11–13 éves életkorokban bekövetkezett emelkedése



5. ábra: A férfi népesség 2001 évi halálozási valószínűségei az 1993 évi halálozási valószínűségek százalékában

a probabilitás véletlenszerű ingadozásának a következménye, azzal magyarázható, hogy mivel ezekben az életkorokban alig halnak meg, néhány „többlet” haláleset is elegendő ahhoz, hogy a mortalitás magasabb legyen; az aggkorúak halálozási valószínűségei esetlegesen; mindkét jelenség irreleváns.

A középkorú férfi népesség halálozási viszonyai-ban bekövetkezett áttörés további bizonyítéka, hogy a várható élettartam 3,6 éves emelkedéséhez a 35–64 éves korcsoport két évvel járult hozzá, többel, mint az összes többi korcsoport együttesen. Ez után sorrendben a 15–34 éves korcsoport hozzájárulása következik 0,55 évvel. A 65 és 74 év közötti korcsoport hozzájárulása a várható élettartam növekedéséhez 0,51 év, míg a 75 évesek és idősebbeké mindössze 0,25 év. Másféppen fogalmazva 65 év felett és kiváltképpen 75 év felett az életkilátások kisebb mértékben javultak. A 0–14 éves korcsoport csökkenő halálozási valószínűségei 0,39 évet adtak a várható élettartam meghosszabbodásához, ez alig több mint a legidősebb korcsoport kontribúciója; a 15 évnél fiatalabb korcsoportban kimerülőben vannak a várható élettartam növeléséhez szükséges tartalékok.

A női népességben – ahogy erről már előzőleg szó volt – a halandóság kevésbé javult, és ennek megfelelően a korszpecifikus halálozási valószínűségek csökkenése is általában szerényebb, de néhány életkorban hasonló a férfi népességéhez. Ötven százalék körüli a csökkenés a 30–35 éves életkorokban és húsz százalékos a 65 éves életkorban. A 14 éves lánygyermek halálozási valószínűsége 2001-ben alig 21 százaléka volt az 1993. évinek, ennek azonban nincs különösebb jelentősége, mivel valójában csak néhány halálesettel kevesebből van szó.

A nők várható élettartama 1993 és 2001 között 2,6 évvel emelkedett; ehhez a 35–64 éves korcsoport egy évvel járult hozzá. A 65–74 éves és a 75 éves és idősebb korcsoport hozzájárulása a várható élettartam meghosszabbodásához azonban a női népességben jelentősebb, mint a férfi populációban; 65 év felett és kiváltképpen 75 év felett a nők életkilátásai jobban javultak, mint a férfiaké. A 0–14 évesek csökkenő mortalitási valószínűsége mindössze 0,36 évet adott a várható élettartam meghosszabbodásához.

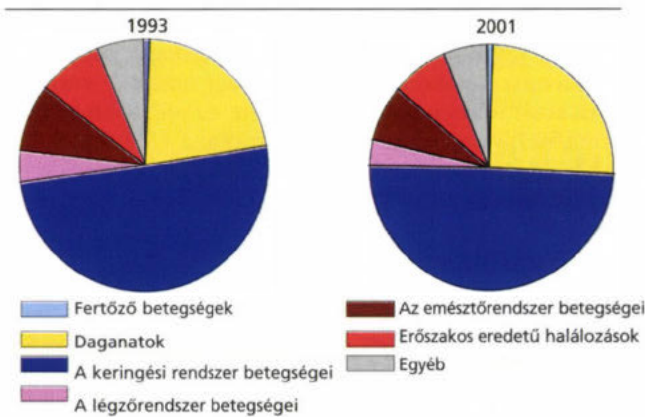
A várható élettartam 3,3 éves meghosszabbodásához a férfiak javuló életésélyei 1,8 évvel járultak hozzá, a nők javuló életésélyei 1,5 évvel. A 35–64

éves népesség halandóságának csökkenéséből származik a várható élettartam 1,6 évvel történt növekedése, ami csaknem fele a teljes növekedésnek.

A korspecifikus mortalitás sajátos esete a csecsemőhalandóság. Ez a 20. században mindvégig csökkent, és a rendszerváltozás ennek legfeljebb a *tempóját* gyorsította meg. 2002-ben előreláthatólag ezer élveszülöttre kevesebb, mint hét csecsemőhalott jut majd; ez igen alacsony ráta, de még jelentősen elmarad az EU 1999. évi 4,9 ezrelékes értékétől. Hazánkban túlnyomórészt a 2500 grammnál kisebb születési súlyú újszülöttek halnak meg. 2001-ben ebből a sokaságból származott a csecsemőhalottak kétharmada; az ilyen súllyal születettek körében ezer élveszülöttre 62,9 egy éven aluli meghalt jutott, míg a 2500 grammal, vagy ennél nagyobb születési súllyal születettek csoportjában mindössze 3,0. A *csecsemőhalandóság* lényegében a kis születési súllyal, de úgy is fogalmazhatunk, hogy a *koraszülöttséggel kapcsolatos közegészségügyi problémává redukálódott*.

Okspecifikus halandóság^h

A halálteki struktúrát: a halálteki főcsoportok *viszonylagos súlyát* az összhálózásban lényegében a relatív stabilitás jellemzi 1993 és 2001 között, bár a daganatok részaránya jelentősen megnőtt a többi halálteki főcsoport terhére; ezt ábrázolja az 6. ábra.

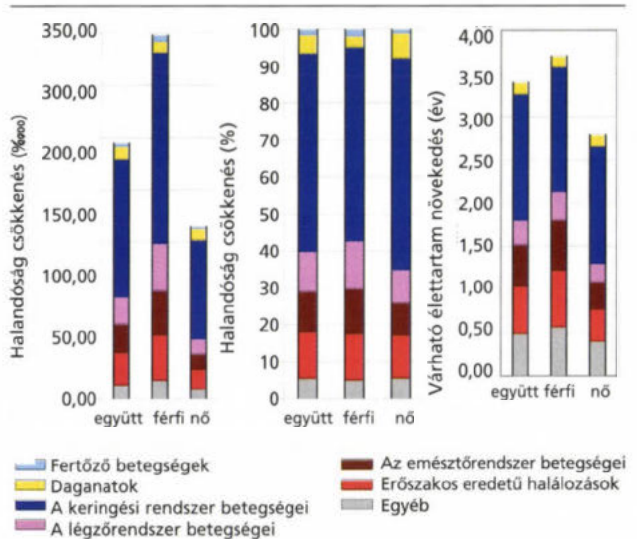


6. ábra: A halálteki százalékos megoszlása 1993-ban és 2001-ben az össznépességben

Ha a halálteki *gyakoriságát* választjuk rendező elvnek, az általános halandóság szintje az okspecifikus mortalitások nívójától függ. Az okspecifikus mortalitást vizsgálhatjuk úgy, hogy csökkent-e vagy növekedett a halálteki főcsoportokból származó halandóság, illetve, hogy a csökkenés/növekedés mennyiben járult hozzá az általános mortalitás és ebből következőleg az életkilátások változásához. Ez az aggregát szinten történő elemzés jellegét tekintve epidemiológiai-közegészségügyi. A másik lehetőség annak megállapítása, csökkent-e, vagy növekedett egy jól körülírt betegség mortalitása, illetve, hogy mi ennek a változásnak a viszonylagos súlya a halandó-

ság alakulásában. Ez a megközelítés inkább a kuratív medicinára jellemző. Természetesen nincs éles határ az epidemiológiai-közegészségügyi: preventív és a kuratív szemlélet között.

Az utóbbi nyolc évben a százezer lakosra jutó halálozások száma 245,3 százalékkal csökkent; ennek több mint fele, 131,5 százalékkal a keringési rendszer betegségeiben fordult elő, közel azonos mértékben járultak hozzá az általános mortalitás csökkenéséhez a légző- és az emésztőrendszer betegségei, illetve az erőszakos jellegű halálokok. Ez azt is jelenti, hogy a halálozási arány csökkenésének *abszolút* mértéke messze a legnagyobb a cardiovascularis betegségeken, majd sorrendben az erőszakos eredetű halálozások, az emésztőrendszer, illetve a légzőrendszer betegségeiből származó halálozások következnek. A daganatos halálozások esetében olyan kicsiny, mindössze 12,3 százalékos a kedvező elmozdulás, hogy legfeljebb az állítható, miszerint *megállt a malignus folyamatok okozta mortalitás emelkedése*. Csak az elkövetkező évek döntik el, hogy tartósan érvényesülő alapirányzatról van-e szó. A férfi népesség mortalitása – a daganatokat kivéve – minden halálteki főcsoportban sokkal nagyobb mértékben csökkent, mint a női népességé. A születéskor várható élettartam növekedéséhez természetesen leginkább a cardiovascularis mortalitás csökkenéséből származó hozzájárulás volt a legjelentősebb (7. ábra).

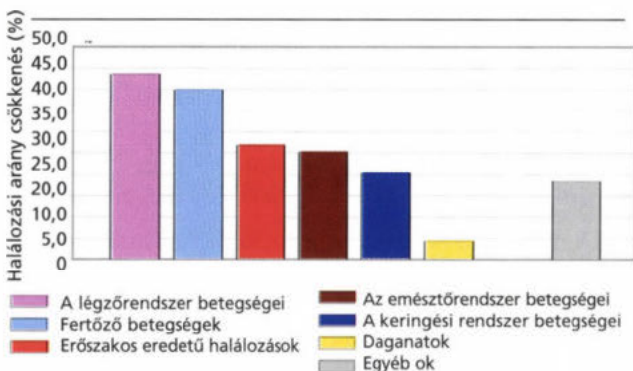


7. ábra: A legfontosabb halálteki főcsoportok halandóságának abszolút csökkenése, és ezek hozzájárulása a halálozási arány^x csökkenéséhez, ill. a születéskor várható átlagos élettartam növekedéséhez az 1993 és 2001 közötti időszakban

^x Az EVSz „európai népességé”-nek kormegoszlására standardizált halálozási arány

A halálozási arány csökkenésének *relatív* értéke arról tájékoztat, hogy hány *százalékkal* csökkent a mortalitás 1993 és 2001 között. A halálteki főcsoportok vonatkozásában legnagyobb a csökkenés viszonylagos értéke a légzőrendszer betegségeinek főcsoportjában. Megjegyzendő azonban, hogy az ebbe a főcsoportba tartozó betegségek: az influenza és a tüdőgyulladás, illetve az obstruktív tüdőbetegségek alapbetegségként

történő diagnózisa problematikus; lehet, hogy a nagymértékű csökkenés valós, de az sem zárható ki, hogy (részben) a szemlélet megváltozásának következménye. A fertőző betegségek okozta halandóság relatív csökkenése alig maradt el a légzőrendszer betegségei mögött, az általános halandóság szempontjából azonban ennek jelentősége meglehetősen korlátozott, mivel nagyon kevesen halnak meg fertőző betegségben. Az emésztőrendszer betegségeiből származó halálozások gyakoriságának nagy viszonylagos csökkenését a májbetegségeknek tulajdonítható mortalitás alacsonyabb szintje okozza, de a májcirrhosis, kiváltképpen az alkoholos eredetű májsugorodás halandósága olyan nagy mértékben emelkedett, majd süllyedt az utóbbi évtizedekben, amit nehéz értelmezni. Az erőszakos eredetű és a cardiovascularis mortalitás relatív csökkenésével kapcsolatban azonban nincsenek fenn tartások és ennek különös jelentőséget ad, hogy az a népesség öregedése ellenére következett be. A daganatos halandóság alig 4,4 százalékkal csökkent az utóbbi nyolc évben. A 8. ábra az okspecifikus mortalitás százalékos csökkenését ábrázolja a legfontosabb halálóki főcsoportokban 1993 és 2001 között.



8. ábra: A legfontosabb halálóki főcsoportok halálózási arányaiban* bekövetkezett csökkenések 1993 és 2001 között Össznépesség

* Az EVSz „európai népesség”-nek kormegoszlására standardizált halálózási arány

A fordulat legfontosabb jelensége – a jól diagnosztizálható betegségek szintjén – az akut szívizominfarktus halandóságának csökkenése. Mivel ebben az esetben a diagnózis megbízható és pontos a csökkenés valós. Azt a jövő vizsgálatainak kell megállapítani, hogy az incidencia vagy a letalitás lett alacsonyabb, esetleg mindkettő. A csökkenés nagyobb a férfi, mint a női népességben. 1993-ban közel tizenötezer halt meg heveny szívizominfarktusban, ebből mintegy kilencezer volt férfi és csaknem hatezer nő, 2001-ben az akut myocardialis infarktus okozta halálozások száma valamivel kevesebb mint tizenegyezer volt, valamivel több mint 6200 férfi, illetve 4700 nő halt meg ebben a betegségben. A csökkenés az össznépességben 33,5, a férfi népességben 34,6, a női populációban 30,6 százalék. Az egyéb ischaemiás szívbetegségek halálózási gyakorisága elhanyagolható mértékben nőtt. Jelentős a magasvérnyomás-betegség és a cerebrovascularis betegségek, főleg az agyállományi vérzés mortalitásának csökkenése is. Az atherosclerosis által

okozott halandóság 2001-ben alig 55,9 százaléka volt az 1993 évi értéknek; erről a nozológiai entitásról azonban köztudott, hogy alapbetegségként történő diagnózisa meglehetősen bizonytalan. A cardiovascularis betegségek mortalitásának adatai konzisztensen arra utalnak, hogy az utóbbi években áttörés következett be ennek a meghatározó jelentőségű betegségcsoportnak valószínűleg mind a megelőzésében, mind a gyógyításában.

Nem lehet ilyen kedvező megállapításokat tenni a daganatos halandóságról, annak ellenére sem, hogy bizonyos malignus betegségek halandósága jelentősen csökkent, mindenekelőtt a gyomorráké, amely valaha a legtöbb daganatos halálozást okozta. Új fejlemény, hogy néhány rosszindulatú daganat halálozási aránya, főleg azoké, amelyek a dohányzással, illetve ezzel, és a mértéktelen alkoholfogyasztással kapcsolatosak, a nők körében emelkednek, miközben a férfiaknál már valószínűleg túljutottak a tetőzéken: ilyen a tüdőrák, amelynek mortalitása néhány éven belül meghaladja a női emlőrákét, és ezzel a női populációban is a leggyakoribb daganatos halálok lesz. Az is megfigyelhető, hogy némely daganatos betegség halandósága viszonylag nagyobb mértékben emelkedik a női, mint a férfi népességben: ilyen az ajak, a szájüreg és a garat rosszindulatú daganata. A rákhalandóság azonban szinte minden lokalizációban sokkal magasabb a férfi, mint a női népességben. A legtöbb malignus betegség mortalitása lényegében változatlan maradt az 1993 és 2001 közötti időszakban.

Szólni kell még – a teljesség igénye nélkül – azokról az okspecifikus halandóságokról, amelyek kívül esnek a két nagy halálóki főcsoporton, de kiemelkedő jelentőségűek vagy azért, mert magas gyakoriságúak, vagy mert hagyományosan érzékeny mutatói az egészségi közállapotoknak. A gümőkór halandósága közel 57 százalékkal, az influenza és tüdőgyulladásé 48 százalékkal, az idült alsó légúti (obstruktív) tüdőbetegségé 43 százalékkal, a cukorbetegségé azonban csak 9 százalékkal csökkent. Az alkoholos májbetegség mortalitása 2001-ben 73 százaléka volt az 1993 évi értéknek; erről azonban el kell mondani, hogy egy szélsőségesen magas gyakoriság csökkenéséről van szó, kiváltképpen a férfiak esetében. A motoros járműbalesetek halandósága 28 százalékkal, az öngyilkosságoké 22 százalékkal volt alacsonyabb 2001-ben mint 1993-ban. A leggyakrabban halált okozó betegségek/erőszakos cselekmények 1993 illetve 2001 évi mortalitását és az utóbbi nyolc évben bekövetkezett változásokat az 1. táblázat mutatja.

Nemzetközi összehasonlítás

A halandóságban, illetve az életkilátásokban bekövetkezett kedvező fordulat értékeléséhez az Európai Unió (EU) adataival történő összehasonlítás jelentős segítséget nyújt. A születéskor várható élettartam egybevetése Magyarországon, Cseh- és Lengyelországban az 1990-es évtizedben leírja a rendszerváltás hatását az életkilátásokra, közvetve az egészségi közállapotokra (28).

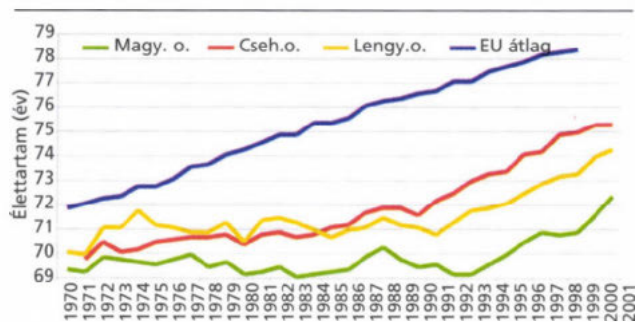
1.táblázat: A fontosabb halálokok halandósága* 1993-ban és 2001-ben és a 2001 évi gyakoriságok az 1993 évek százalékában a férfi, a női és az össznépeességben

Halálokok	100 000 főre jutó halálozások száma						A 2001. évi gyakoriságok az 1993. évek százalékában		
	férfi		női		össz-		férfi	női	össz-
	1993	2001	1993	2001	1993	2001			
Gümőkór (A15–A19)*	11,65	4,76	2,15	1,09	6,24	2,70	40,83	50,75	43,27
Az ajak, szájüreg és garat rosszindulatú daganata (C00–C14)	25,35	28,54	3,53	4,75	13,30	15,46	112,60	134,45	116,29
A gyomor rosszindulatú daganata (C16)	34,36	26,03	15,34	10,17	22,92	16,51	75,75	66,32	72,04
A vastagbél rosszindulatú daganata (C18)	26,32	30,91	18,84	17,67	21,93	22,79	117,47	93,82	103,92
A végbél és az anus rosszindulatú daganata (C19–C21)	21,45	20,65	10,57	9,95	14,87	14,18	86,24	94,12	95,39
A hasnyálmirigy rosszindulatú daganata (C25)	16,56	15,40	9,51	9,66	12,53	12,19	92,99	101,58	97,27
A légcső, a hörgő és a tüdő rosszindulatú daganata (C33–C34)	120,30	113,67	25,93	30,41	65,69	64,84	94,49	117,29	98,71
Az emlő rosszindulatú daganata (C50)	•	•	35,00	31,57	20,35	18,77	•	•	92,24
A méhnyak rosszindulatú daganata (C53)	–	–	8,65	8,20	4,84	4,57	–	–	94,52
A prosztata rosszindulatú daganata (C61)	27,79	27,79	–	–	9,94	9,79	–	–	98,45
A nyirok- és vérképzőszervek és rokonszövetek rosszindulatú daganatai (C81–C96)	19,69	20,21	13,26	12,93	15,90	15,64	102,66	96,78	98,38
Diabetes mellitus (E10–E14)	13,98	14,25	15,20	12,88	14,89	13,57	101,90	84,73	91,10
Alkohol okozta mentális viselkedészavarok (F10)	22,37	6,54	3,83	0,88	12,34	3,44	29,23	22,94	27,85
Magasvérnyomás betegségek (I10–I13)	43,63	26,86	43,07	25,05	44,08	26,39	61,56	58,16	59,87
Magasvérnyomás betegség (elsődleges) (I10)	11,10	9,44	12,37	8,91	12,19	9,32	85,00	72,05	76,40
Ischaemiás szívbetegségek (I20–I25)	363,83	298,56	185,43	173,28	260,50	225,46	82,06	93,45	86,55
Heveny szívizomelhalás (I21, I23)	190,48	124,62	80,28	55,74	127,32	84,65	65,43	69,44	66,49
Egyéb ischaemiás szívbetegségek (I21, I22, I24, I25)	173,36	173,94	105,15	117,53	133,18	140,80	100,34	111,78	105,72
Cerebrovascularis betegségek (I60–I69)	206,12	169,64	143,43	117,08	169,94	138,72	82,30	81,63	81,63
Agyállományvérzés (I61)	59,33	37,13	39,56	22,35	48,54	28,72	62,58	56,51	59,17
Agyi infarktus (I63, I66)	42,31	88,56	68,43	61,42	80,58	72,50	209,28	89,75	89,98
Szélütés (stroke) (I64)	9,22	12,46	7,19	8,31	8,10	9,95	135,22	115,57	122,82
Atherosclerosis (I70)	109,46	59,77	80,64	45,66	91,63	51,17	54,60	56,63	55,85
Influenza és tüdőgyulladás (J10–J18)	15,69	7,92	8,72	4,73	11,56	6,01	50,47	54,19	52,03
Idült alsó légúti betegségek (J40–J47)	74,43	40,25	24,61	16,12	43,48	24,57	54,08	65,52	56,51
A máj betegségei (K70–K77)	125,33	91,46	42,12	30,19	79,89	57,83	72,98	71,67	72,39
Alkoholos májbetegségek (K70)	105,59	77,12	31,61	22,94	65,31	47,41	73,04	72,55	72,60
Heveny hasnyálmirigy betegségek (K85–K86)	8,55	5,45	3,34	2,51	5,75	3,90	63,77	75,28	67,80
Motoros járműbalesetek (V2–V4, V12–V14, V20–V29, V30–V39, V40–V49, V50–V59, V60–V69, V70–V79)	27,09	19,57	8,04	5,81	17,00	12,30	72,25	72,21	72,37
Esések (W00–W19)	41,61	28,20	27,41	19,08	34,16	23,36	67,78	69,59	68,39
Szándékos önártalom (X60–X84)	55,96	45,55	15,88	10,78	34,23	26,58	81,39	67,89	77,66

x Az EVSz „európai népesség”-nek kormegoszlására standardizálva
 + A BNO 10. revíziója szerint, zárójelben a tételszámok
 – A megfigyelt jelenség nem fordult elő
 • Az arány az esetek kis száma miatt reálisan nem határozható meg

Hazánk 2001. évi születéskor várható élettartamát: a 72,3 évet az EU 1973-ban érte el; az 1970-es évtizedben az életkilátások évente átlagosan 0,22 évvel nőttek. Ez a növekedési ütem magasabb várható élettartamok esetében természetesen nem volt tartható; a várható élettartam az 1990-es évtizedben évi átlagban 0,18 évvel nőtt. Magyarországon 1993 és 2001 között a növekedés évi átlaga 0,41 év volt. A rendszerváltozás óta eltelt évtizedben egy naptári évben átlagosan Csehországban 0,34, Lengyelországban 0,29 évvel javultak az életkilátások; az összehasonlításban figyelembe kell venni, hogy

mind a csehek, mind a lengyelek magasabb értékről indultak mint mi. Valószínű, hogy a magyar teljesítmény az utóbbi nyolc évben hasonló a csehekéhez. Hosszú távon a várható élettartam jelenlegi növekedési üteme aligha tartható. Éppen ezért csak érdekességként lehet megemlíteni, hogy az EU jelenlegi 78,3 éves várható élettartamának elérését a legvalószínűbb előreszámítás a 2020 körüli évekre prognosztizálja. A 9. ábra Magyarország, Csehország, Lengyelország és az EU népességének születéskor várható élettartamát ábrázolja az 1970 és 2001 közötti időszakban.



9. ábra: A születéskor várható élettartam Magyarországon, Csehországban, Lengyelországban és az Európai Unióban* 1970–2001 között

* A HFA adatbázis és a CANSTAT Statistical Bulletin 200/1 adatai

Az ezredfordulón a 100 000 lakosra jutó halálozások száma hazánkban legalább ötven százalékkal magasabb volt, mint az EU-ban (azonos kormegoszlást feltételezve). És bár mind az ischaemiás szívbetegségek, mind az agyérbetegségek okozta halandóságban az utóbbi nyolc évben jelentős volt a csökkenés hazánkban, annak évi átlaga még mindig számottevően elmarad az EU-étól; ennek (is) következménye, hogy e két betegség halálozási gyakorisága jelenleg is kétszerese az EU átlagnak. A daganatos halandóságban sem Magyarországon sem az EU-ban nincs áttörés: a csökkenés jelentéktelen; a halálozási arány hazánkban ötven százalékkal nagyobb mint az EU-ban (28). A közel nyolcezer áldozatot követelő tüdőrák mortalitásban azonban Magyarország hátrányára 71 százalék, míg a hozzávetőleg félezer nő halálozását okozó méhnyakrákban Magyarországon háromszor olyan magas a halálozási arány, mint az EU-ban. A légzőrendszer betegségei miatt bekövetkező halálozások gyakoriságának alakulásában olyan inkonzisztenciák vannak, ha összehasonlítjuk Magyarországot és az EU adatait, hogy az értékek, illetve azok változása részletes vizsgálat nélkül nem értelmezhető.

Három olyan halál van, amely ha nem is magyar specifikum – nincs ilyen –, de úgy ismert, hogy ezek történelmileg, kulturálisan, vagy éppen epidemiológiailag bizonyos „magyar sajátosságokat” mutatnak. Ilyen a gümőkór, a krónikus májgyulladás és az öngyilkosság. Mindhárom halandósága jelentősen csökkent: a gümőkór évtizedek óta, az öngyilkosságoké az 1980-as évtized közepétől, míg az idült májgyulladásé az utóbbi hét évben. Mégis az ezredfordulón hazánk népességének tbc-halálozási gyakorisága a háromszorosa, a suicidum által okozott mortalitás a két és félszerese, míg idült májgyulladásból eredő halandósága több mint a kétszerese az EU-énak.

Megbeszélés

A halandóságban, illetve életkilátásokban bekövetkezett fordulatról – minden bizonnyal – sokat fogunk még írni. Az itt következő interpretáció megkísérelti feltárni az okokat (legalább azok egy részét),

amelyek a fordulatot létrehozták, megpróbálja kideríteni milyen körülmények vannak a demográfiai-epidemiológiai jelenségek hátterében, egyáltalán mi az összefüggés a *rendszerátváltozás* és az epidemiológiai fejlődésben bekövetkezett megújulás között. Nagyon részben hipotézisekről van szó, mert egyelőre nincsenek vizsgálatok¹, amelyek adataiból, bizonyítékaiból valamilyen elmélet, vagy ahhoz hasonló felépíthető lenne.

Az okok és körülmények három nagy csoportra oszthatók: vannak, amelyek az egészségmegőrzés/fejlesztés, megelőzés csoportjába sorolhatók, mások a gyógyítással függenek össze, végül az okok és körülmények egy jelentős része a társadalmi környezettel kapcsolatos. Hangsúlyozandó, hogy ezeket a csoportokat nem lehet élesen elválasztani, bizonyos okok és körülmények vonatkozásában átfedés van közöttük: egy valóság van, még ha a metodológia azt fel is parcellázza.

Mind az egészségmegőrzés, mind a gyógyítás és közös eredőjük, a népesség egészségi állapota társadalmi beágyazottságúak. Az egészségi közállapotokat kifejező halálozási viszonyok, életkilátások társadalmilag meghatározottak (1, 6). Ha csak a fizikai környezet és a biológiai tényezők lennének a meghatározók, nem lennének lényeges különbségek a halandóság szintjében, a születéskor várható élettartamban a hasonló fizikai-biológiai adottságok között létező társadalmak között, akkor Magyarország népességének várható élettartama alig térne el Ausztria populációjának várható élettartamától; valójában az ezredfordulón 6,4 év volt a különbség hazánk hátrányára.

A halandóság, az életkilátások és végső soron az egészségi közállapotok társadalmi meghatározottságának kiinduló pontként történő elfogadása lehetővé teszi a fordulat plauzibilis értelmezését. Előzményként fontos annak megállapítása, miszerint azért alakult ki epidemiológiai válság az Elbától keletre, mert a szovjet, kelet-közép-európai (típusú) szocialista társadalmak nem tudtak válaszolni a 20. század második felére jellemző epidemiológiai korszak kihívására. Sarkosan fogalmazva azt is mondhatjuk, hogy eltérő mértékben, de ezen a területen is csődöt mondtak (7).

Az epidemiológiai fejlődéstörténetben úgy szokták jellemezni az utóbbi (legalább) fél évszázad egészségi közállapotait, hogy azokban a mortalitás szintjét a nem fertőző betegségek okozta halálozások gyakorisága határozza meg; ezek lényegében a szervezet elhasználódásából származó degeneratív entitások és rosszindulatú daganatok (13, 17, 18, 19, 22, 23). A nem fertőző degeneratív betegségek epidemiológiai korszakában mások mind a megelőzés, mind a gyógyítás eszközei. Az előbbi az egyéntől állandó aktív készenléteket, *egészségtudatos magatartást*, a *kockázati tényezők*: többek között a dohányzás, az abúziós alkoholfogyasztás elutasítását kívánja meg; ezt angolul health promotionnak nevezik, magyarul egészségmegőrzés/fejlesztés lett a neve. A társadalomnak az a feladata, hogy megteremtse ennek feltételeit. A gyógyításba a legkorszerűbb orvosi technikák alkalmazásai is beletartoznak. Ez azonban

csak úgy lehetséges, ha nagy a gazdaság teherbíró képessége. A megbukott szocialista társadalmakban meglehetősen korlátozottan voltak jelen az egészségmegőrzés feltételei, és a gazdaság teherbíró képessége elégtelen volt a gyógyítás legkorszerűbb orvosi technikáinak alkalmazására.

Lényeges körülmény, hogy Magyarországon – hasonlóan ahhoz, ami Csehországban és Lengyelországban történt –, sem a megelőzés, sem a gyógyítás intézményrendszere nem omlott össze a rendszerváltozás sokk hullámainak hatására. Igaz, hogy hazánkban az epidemiológiai válság – amely az életkilátások és főleg a középkorú férfi népesség életésélyeinek rosszabbodásában manifesztálódott – egészen 1993-ig folytatódott, de ez egy háromévtizedes folyamat része volt, és a rendszerváltozás első éveit legfeljebb valamelyest elmélyítették az epidemiológiai krízist, de semmiképpen sem okozták azt.

Az 1994-ben elkezdődött kedvező fordulatot kiváltó okok között valószínűleg az a legfontosabb, hogy megváltozott a társadalom *etosza*: a fejlődő piacgazdasággal együtt kialakuló nyitott társadalom kompetitív társadalom, és ennek szigorúsága – amit akár kérlehetetlenségnek is nevezhetünk – az emberektől a maximumot követeli. Maximális teljesítmény pedig nincs egészségtudatos magatartás nélkül. Kockázatos dolog alkoholos befolyásoltságban bemenni a munkahelyre, mert az ember könnyen elveszítheti a munkáját és nehéz újat találni; fiatalosnak, kiegyensúlyozottnak, *egészségesnek* kell mutatkozni, mert enélkül nincs előreléptetés, sőt az állás is veszélybe kerülhet. Ebben a társadalomban nagy a tét, óriási különbségek alakulnak ki és nagyot lehet veszíteni. A betegség luxusát az ember nem engedheti meg magának. Ezt bizonyítja, hogy 1990 és 2001 között a táppénzesek aránya az évi 6,0 százalékról 3,4 százalékra, az egy jogosultra jutó táppénzes napok száma 21,9-ről 12,2-re csökkent, miközben az egy esetre jutó táppénzes napok száma 21-ről 32-re nőtt (12). Ez utóbbi adat arra utal, hogy kisebb betegséggel a kenyérkeresők tovább dolgoznak és nem veszik igénybe a táppénzt. A nyitott társadalom előnye, hogy minden új, az egészség szempontjából releváns információ késedelem nélkül eljut az országba, a média napirenden tartja az egészségmegőrzés ügyét. Sokat javult a tájékozottság: egyre többen tudják, hogy „ügyelni kell” a vérnyomásra, a cukorra, a koleszterinre, sőt az elhízásra is.

Az egészségtudatos magatartás nem csak az elitben és a fiatalok között figyelhető meg, az egész társadalomban – fokozatosan – terjedőben van, a marginalizálódott rétegektől eltekintve. A piacgazdaság bőséget teremt: nagy választékot – többek között – élelmiszerekben is; a friss gyümölcs és a zöldség egész évben kapható, a szupermarketek polcain megjelentek a telítetlen zsírsavakat tartalmazó növényi olajok, köztük az olívaolaj is. Kibővült a táplálkozásban nagy értékű tejtermékek választéka, olyan új, az emésztőrendszer működését elősegítő élelmiszereket vásárolhatunk, mint a többféle magos kenyér és a müzli. Lényegében teljessé vált a hűtőlánc. Jelentős árukészlet van szabadidőcikkekből és szinte észrevétlenül átalakult a vasárnapi viselet: az

ünneplő ruhát felváltotta a szabadidőruha. Divatba jött a kerékpározás, a kocogás, a fitness klubok látogatása. A dohányzást korlátozó törvény előrelépést jelent a szabályozatlan állapothoz képest; igaz, hogy a cigarettázás már annak előtte csökkent a férfiak között, és az is igaz, hogy a törvény ellenére riasztóan növekszik a nők, főleg a fiatalok körében. A dohányzásból származó halálozások száma valamelyest csökkent 1994 és 2001 között, de a dohányzás még így is a legtöbb halálozást okozó kockázati tényező (5, 9, 15, 20).

Az egy főre jutó fogyasztásból származó néhány adat utal a táplálkozásban és alkoholfogyasztásban bekövetkezett változásokra. A rendszerváltozás óta eltelt mintegy egy évtized alatt átalakult a hús- és zsiradékfogyasztás szerkezete. A sertéshúsfogyasztás 27 százalékkal, a marha- és borjúhús fogyasztás 32 százalékkal csökkent, a baromfihús-fogyasztás 51 százalékkal nőtt. 1990-ben az összes húsfogyasztás kevesebb mint egyharmada származott baromfihúsból, 2000-ben közel a fele. A vajfogyasztás 47 százalékkal, a sertészsiradék-fogyasztás 24 százalékkal csökkent, a baromfisziradék fogyasztás a két és fél-szeresére, a margarin fogyasztás a kétszeresére, az étolajfogyasztás 35 százalékkal nőtt. A telítetlen zsírsavakat tartalmazó zsiradékok részaránya az összsziradék-fogyasztásban 33 százalékról 52 százalékra emelkedett. Igen fontos körülmény, hogy egy évtized alatt a zsiradékfogyasztás 12 százalékkal csökkent, de még a jelenlegi fogyasztás is ötven százalékkal haladja meg az ajánlott szintet. 28 százalékkal csökkent a tojás- és 11 százalékkal a cukorfogyasztás. 2000-ben a cereáliák fogyasztása 13 százalékkal volt alacsonyabb, a zöldség- főzelékféléké 34 százalékkal, a gyümölcsé 53 százalékkal volt magasabb, mint 1990-ben. A déligyümölcs-fogyasztás az utóbbi tíz évben 86 százalékkal nőtt (12). Lényegében elmondható, hogy jelenleg hazánk népessége egészségesebben táplálkozik, mint egy évtizeddel ezelőtt; nem lehet vitatni, hogy ez – közvetve – a rendszerváltozás eredménye. Valamelyest csökkent az egy főre jutó energiafogyasztás is, bár a 2000. évben mért napi 3200 kalória még mindig 20 százalékkal magasabb az ajánlottnál. Nagyonbár ezzel magyarázható, hogy a felnőtt népesség kb. egyharmada túlsúlyos, egyötöde pedig elhízott (20).

Az egy főre jutó alkoholfogyasztás 1990 és 2000 között – abszolút alkoholban számolva – 11,1 literről 10,2 literre csökkent, ezen belül az égetett szesz italok fogyasztása 8,5 literrel 6,5 literre (12). Ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy valószínűleg a jelentősen megnövekedett automobilizmus is mérsékli az alkoholfogyasztást; jelenleg mintegy három millió gépjármű van az országban, köztük két és fél millió személyautó és ez nem elhanyagolható körülmény. Szerény mértékben ugyan, de az alkoholnak tulajdonítható halálozások száma szintén csökkent, mégis a 21. század kezdetén is az alkohol okozza a dohányzás után a legtöbb halálozást a kockázati tényezők közül (10, 15).

Az itt leírtak a *nyugati életforma* térhódítását jelentik, és nem meglepő, hogy ennek eredményeként a halálozási viszonyok és az életkilátások is ennek

megfelelően változnak. A hangsúly jelen esetben azon van, hogy a változás elkezdődött, és az utóbbi nyolc évben olyan mértéket ért el, hogy túlzás nélkül beszélhetünk *fordulatról*. Valójában az epidemiológiai fejlődésben – hasonlóképpen mint a gazdasági és társadalmi viszonyokban – Magyarország visszatért a nyugati útra. Félreértés ne essék: a hivatkozásokban gyakran követendő példaként emlegetett nyugati országoknak is megvannak a maguk epidemiológiai problémái. Mindenekelőtt az esélyegyenlőtlenség, illetve a nagyobbrészt ebből származó, halál előtti egyenlőtlenség jelent nyomasztó gondokat. Még inkább így van ez nálunk. Nincs szó tehát arról, hogy hazánkban nem lennének továbbra is súlyos bajok a népesség egészségi állapotában, amelyeket csak jelentős erőforrások mozgósításával lehet orvosolni.

A halandóság csökkenésében, az életkilátások javulásában fontos szerepe van a preventív és kuratív medicinának. Jelenleg nem tudjuk megmondani, hogy a halálozások számának 18 ezres csökkenéséből hány ezer halálozás, illetve a várható élettartam 3,3 éves emelkedéséből hány év tulajdonítható par excellence az orvosi beavatkozásnak. Ennek becslése kockázatos vállalkozás, mivel igen nagyok a módszertani nehézségek. Mindazonáltal ezt a becslést a közeljövőben el kell végezni, de itt és most csak a narratívára szorítkozunk.

A diagnózisnak időben történő megállapítása és a korszerű terápia minden bizonnyal hozzájárult – többek között – a végbél-, a női emlő-, a méhnyak- és néhány nyirok- és vérképzőrendszeri rák halandóságának csökkenéséhez. Hasonlóképpen jelentős az orvosi intervenció kontribúciója a diabetes mellitus, a magasvérnyomás-betegség, az akut myocardialis infarctus, a cerebrovascularis betegségek – főleg az agyállományi vérzés – okozta mortalitás javulásában. Az influenza és tüdőgyulladás, illetve az idült alsó légúti betegségek halálozási arányának nagymértékű csökkenése részben a hatékony kezelés eredménye, részben azonban a diagnosztizálásban és/vagy a kódolásban esetleg bekövetkezett változások következménye is lehet.

A motoros járműbalesetek és az esések¹ alacsonyabb halálozási gyakorisága 2001-ben 1993-hoz képest nagyobbrészt az erőszakos események incidenciájának csökkenésével magyarázható, de a korszerű egészségügyi ellátás is hozzájárulhatott a javuló mortalitáshoz.

Az általános halandóság csökkenése, a várható élettartamok minden életkorban tapasztalható javulása – következmény. Ez a jelenség akkor következik be, midőn általában *több* betegség, erőszakos esemény halálozási gyakorisága alacsonyabb lesz. Az epidemiológiai fejlődés odavezethet, hogy bizonyos betegségek okozta halálozás egyáltalán nem fordul elő: feketehimlőben már senki nem hal meg. A szervezet elhasználódásából származó betegségek esetében – amelyek nagyrészt az öregedés velejárói – azonban aligha képzelhető el, hogy a mortalitás zérussá válik. Csak arra lehet törekedni, hogy a halálozások száma csökkenjen, és azok később, lehetőleg aggyastánkorban következzenek be. Ez úgy érhető

el, hogy kevesebben betegszenek meg: csökken a *morbiditás*, a betegség idősebb korban kezdődik és lassul a *progressziója*, végül csökken a *letalitás* (21, 24, 27). Ezek a jelenségek az utóbbi néhány évtized történései és az epidemiológiai fejlődés periodizációjának módosításához vezettek. 1971-ben *Omran* tett először kísérletet az epidemiológiai korszakok leírására. Ő három korszakot különböztetett meg: az éhínségek és világvjárványok, az endémiás fertőző betegségek és az idült nem fertőző betegségek korszakát, a szerint, hogy melyek azok a nozológiai entitások, amelyek a halandóságot, illetve a várható élettartamot meghatározzák (17, 18, 19). 1986-ban *Olshansky* és *Ault*, 1987-ben *Rogers* és *Hackenberg* – figyelembe véve főleg a cardiovascularis betegségek-ből származó halandóság csökkenését, illetve az öregkorban is nagymértékben meghosszabbodó élettartamokat – úgy módosították *Omran* elméletét, hogy leírták a harmadik epidemiológiai korszak átfejlődését a negyedik korszakba. Ennek lényege, hogy az idült betegségek *spontán progressziójának* helyébe azok *késleltetett* patofiziológiai folyamata lép (16, 22, 23). A halandóságban, illetve az életkilátásokban az utóbbi nyolc évben megfigyelhető kedvező fordulat alapján valószínűsíthető, hogy *Magyarországon is átfejlődőben van a spontán progrediáló nem fertőző krónikus betegségek-ből származó halandóság kritikus periódusa a késleltetett nem fertőző idült betegségek okozta mortalitás epidemiológiai korszakába*.

Epilógus

Jóllehet az országos adatok meggyőzően bizonyítják a halandóságban és az életkilátásokban bekövetkezett fordulatot, mégis lehetséges, hogy ezt a megelőző és a gyógyító munkában dolgozó szakemberek még nem érzékelik. Jelenleg is nyomasztó a betegségek terhe és a magyar egészségügy rendkívüli feszültségekkel terhes időszakot él át. Mindezeket mérlegelve csak tisztelet illeti meg mindazokat, akik – a körülmények hatalmával szemben – heroikus erőfeszítéssel helytálltak és hozzájárultak az epidemiológiai válság megszűnéséhez, egy új, reményteljes epidemiológiai korszak megszületéséhez.

Köszönetnyilvánítás: A matematikai statisztikai számításokért Radnóti Lászlónak, az adatok összeállításáért, illetve kiszámításáért Dávid Pálnénak, az ábrák elkészítéséért és a szövegszerkesztésért Reichné Patai Tímeának tartozom köszönettel.

IRODALOM: 1. *Bongaarts, J., Feeney, G.*: How Long Do We Live? Population Council Working Paper N° 156, 2002, 23. – 2. *Caldwell, J.*: The role of mortality decline in theories of social and demographic transition. Consequences of Mortality Trends and Differentials. Population Studies N° 95, ST/ESA/SER. A/95. New York: United Nations, Department of International Economic and Social Affairs. 1986. – 3. *Caldwell, J., Findley, S., Callidwell, P. és mtsai.*: What We Know About Health Transition: The Cultural, Social and Behavioural Determinants of Health. Proceedings of an International Workshop, Australian National University, Canberra, May, 1989., 2 vols. 1990. – 4. *Chenais, J.-C.*: Demographic transition patterns and their impact on age structure. Population and Development Review, 1990, 16, 327-336. – 5. Egészségi Állapot Felvétel, 1994 Életmód, kockázati tényezők, KSH, Budapest.

1996, 149. old. – 6. *Frenk J., Bobadilla, J. L., Stern, C. és mtsai*: Elements for a theory of the health transition. *Health Transition Review*, 1991, 1, 21-38. – 7. *Józan, P.*: Contrasts in mortality trends; International Population Conference, 1989, *Proceedings* Vol. 3, 231-245. – 8. *Józan P.*: A halandóság alapirányzata a 20. században és az ezredforduló halálzási viszonyai Magyarországon. *Magyar Tudomány*, 2002, Budapest, XLVIII, kötet, 4, 419-439. – 9. *Józan P.*: A dohányzás hatása a halandóságra Magyarországon, 1970–1999. KSH, Budapest, 2002, 58. old. – 10. *Józan P.*: Az alkohol hatása a halandóságra Magyarországon, 1970–1999. KSH, Budapest, megjelenés alatt. – 11. *Magyar Demográfiai Évkönyv* kötetei. KSH, Budapest. – 12. *Magyar Statisztikai Évkönyv* kötetei. KSH, Budapest. – 13. *Manton, K. G., Stallard, E.*: Recent Trends in Mortality Analysis. Academic Press, New York, 1998. – 14. *Manton, K. G., Stallard, E.*: Changes in health functioning and mortality. In *The Legacy of Longevity: Health and Health Care in Later Life*. Szerk.: Stahl, S. Sage Publications, Newbury Park, Calif., 2000, 140-162. old. – 15. *Manton, K. G., Dowd, J. E., Stallard, E.*: The effects of risk factors on male and female cardiovascular risks in middle and late age. In *Forecasting the Health of Elderly Populations*. Szerk.: *Manton, K. G., Singer, B., and Suzman, R.*: Springer-Verlag, New York, 1993. – 16. *Olshansky, S. J., Ault, A. B.*: The fourth stage of epidemiologic transition: The age of delayed degenerative diseases. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1986, 64, 355-391. – 17. *Omran, A. R.*: The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1971, 49, 509-538. – 18. *Omran, A. R.*: A century of epidemiologic transition in the United States. *Preventive Medicine*, 1977, 6, 30-51. – 19. *Omran, A. R.*: Epidemiologic transition, in *Ross, J., A. Free Press, London*, 1982, 172-183. – 20. *Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF 2000)*. Összefoglaló jelentés, Országos Epidemiológiai Központ, Budapest, 2002, 12. old. – 21. *Preston, S. H.*: Mortality Patterns in National Populations, with Special Reference to Recorded Causes of Death. Academic Press, New York, 1976, 212. old. – 22. *Rogers, R. G., Hackenberg, R.*: Extending epidemiologic transition theory: A new stage. *Social Biology*, 1987, 34, 234-243. – 23. *Salomon, J. A., Murray, C. J. L.*: The Epidemiologic Transition Revisited: Compositional Models for Causes of Death by Age and Sex. *Population and Development Review*, 2002, 28, 205-228. – 24. *Vallin, J., Meslé, F.*: Les causes de décès en France de 1925 à 1978. Paris: Institut national d'études démographiques; Presses universitaires de France, 1988. – 25. *Vaupel, J. W.*: The remarkable improvements in survival at older ages. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1997, B, 352, 1799-1804. – 26. *Waldron, J.*: Recent trends in sex mortality ratios for adults in developed countries. *Social Science and Medicine*, 1993, 36, 451-462. – 27. *Wolleswinkel-van den Bosch, J. H., Looman, C. W. N., Van Poppel, F. W. A. és mtsai*: Cause specific mortality trends in the Netherlands, 1975-1992: A formal analysis of the epidemiologic transition. *International Journal of Epidemiology*, 1997, 28, 772-871. – 28. *World Health Organization, Regional Office for Europe: The European Health Report*. 2002.

Függelék

^a Ha erre külön hivatkozás nem történik, az adatok a Központi Statisztikai Hivatal, illetve az Egészségügyi Világszervezet adatbázisából származnak.

^b A tartósan érvényesülő alapirányzatok elemzésében a nagy dilemma a kiinduló év megválasztása. 1993-ra azért esett a választás, mert a II. világháború utáni fél évszázadban ebben az évben haltak meg a legtöbben, mindent egybevetve ez volt az elhúzódó epidemiológiai válság mélypontja. Annak ellenére így van ez, hogy néhány halál: a gyomorrák, az agyvérzés vagy az öngyilkosság halandósága már 1993-at megelőzőleg csökkent. Ezek a kedvező jelenségek azonban nem voltak olyan jelentősek, hogy az epidemiológiai válságot befolyásolni tudták volna.

^c A mindössze nyolcéves megfigyelési időszak túl rövid idő ahhoz, hogy az azon belüli – esetleg évenkénti – vál-

tozásokat, nagyobbreszt a véletlenszerű ingadozásokat is elemezzük; ezt egyébként a dolgozat keretei sem engedik meg. A trend bemutatása 1993 és 2001 adatainak összehasonlításával történik.

^d Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) „európai népességé”-nek kormegoszlására standardizált adatokból számolva.

^e Az EU átlaga 1999-ben 78,3 év volt, Európában a leghosszabb várható élettartam Svájcé: 1998-ban 79,7 év, illetve Svédorszáé: 1999-ben 79,6 év, a világ fejlett egészségkultúrájú ipari országainak családjában pedig Japáné: 81,1 év (2000). Az ország gazdasági fejlettségét kifejező hazai termék (GDP) egy főre jutó összege alapján a várható élettartam prognosztizált értéke 74,6 év volt, ehhez képest még a 2001. évi érték is mintegy 2,3 éves elmaradást jelent.

^f A férfi és női halandóság hányadosa.

^g A koréves halálzási valószínűsége az említett életkor és az egy évvel utána következő életkor közötti mortalitási probabilitást jelentik, például a 35 és 36 éves egzakt életkor (két születésnap) közötti halálzási valószínűsége. Ha minden 35 éves férfi meghal 36 éves születésnapjának elérése előtt, a halálzási valószínűség 100 százalék, ha csak a fele hal meg 50 százalék. Ezt a halandósági tábla mutatót egyébként százezrelékben szokták kifejezni. 1993-ban a 35 és a 36 éves egzakt életkorok között a mortalitási probabilitás 0,00457 százezrelék volt, 2001-ben pedig 0,00214 százezrelék; a 2001. évi érték az 1993. évi értéknek 0,00214/0,00457 = 46,8 százaléka, a csökkenés tehát 100,0 – 46,8 = 53,2 százalék.

^h Az okspecifikus halandóság – szemben a korszpecifikus halandósággal – kevésbé megbízható és pontos: hazánkban a meghaltak életkorát megbízhatóan és pontosan ismerjük, a halál okára, a halálhoz vezető folyamat kezdetén álló, úgynevezett alapbetegségekre vonatkozó információink az esetek egy részében sem nem megbízhatóak, sem nem pontosak. Kiváltképpen igaz ez az öregkorúak esetében, főleg, ha a halál okát nem fekvőgyógyintézetben állapították meg. Tovább bonyolítja az alapbetegség megállapítását a polimorbiditás, amiből természetesen következik a többes halál. A halál oki struktúra bemutatása központilag kódolt, illetve ellenőrzött adatok alapján történik, és ezek nem mindig egyeznek az orvosi diagnózisokkal. A halál oki kódolást a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) általában tízevenként bekövetkező revíziója is befolyásolja. A 10. revízióra történő áttérés 1996-ban történt. Mégis, mindezek ellenére a megjelenített halál oki struktúra nagyjában-egészében igaz. Ezt bizonyítja a magyarországi halál oki struktúra nagy hasonlósága a többi fejlett egészségkultúrájú, ipari ország halál oki struktúrájához. Például a tüdőrák, a heveny szívizominfarktus vagy az öngyilkosság mortalitása és annak alapirányzata a valószágot tükrözi. Főleg a légző- és emésztőrendszer betegségei között található olyanok, amelyek halálzási gyakorisága és annak időtrendje megkérdőjelezhető. Az influenza és az alkoholos májcirrhosis mortalitása jó példái az inkonzisztenciának.

ⁱ Az 1994. évi Egészségi Állapot Felvétel és a 2000-ben végrehajtott Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF 2000) bár sok érdekes adatot tartalmaznak, alig alkalmasak az utóbbi nyolc év halandósági alapirányzatát befolyásoló háttértényezők változásának leírására.

^j Nagyobbreszt öreg emberek eséseiről van szó, akik gyakran szenvednek végzetes combnyaktörést.

(Józan Péter dr., Budapest, Pf. 51. 1525)

Foszfolidellenes antitestek akut coronaria szindrómában

Soltész Pál dr.¹, Veres Katalin dr.¹, Lakos Gabriella dr.¹, Kerényi Adrienn dr.² és Szegedi Gyula dr.¹

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr.), Intenzív Osztály (osztályvezető: Soltész Pál dr.)
Regionális Immunológiai Laboratórium (laborvezető: Sipka Sándor dr.)¹
Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet (igazgató: Muszbek László dr.)²

A szerzők foszfolidellenes antitestek előfordulását vizsgálták akut coronaria szindrómában. *Eredményeik* szerint a B2-glikoprotein I-ellenes antitestek gyakorisága igen magas (14,41%) akut coronaria szindrómában az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (2%). Gyakorisága megelőzi az IgG-, IgM-antikardiolipin antitestek és a lupus antikoaguláns kimutathatóságát egyaránt. *Következtetések:* Ezek alapján a szerzők felhívják a figyelmet a B2-glikoprotein I-ellenes antitestek lehetséges szerepére az akut coronaria szindróma thromboticus folyamataiban. Ezen thrombophil tényező jelenléte akut coronaria szindrómában a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet, különös tekintettel arra, hogy a B2-glikoprotein I-ellenes antitest pozitív betegeknél a megelőző stroke előfordulása szignifikánsan gyakoribb.

Kulcsszavak: akut coronaria szindróma, foszfolidellenes antitestek, B2-glikoprotein I-ellenes antitest

Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. The authors examined the presence of antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. As their *results* show the frequency of antibodies against B2-glycoprotein I is significantly higher (14,4%) than the presence of these antibodies in a healthy control group (2%). Occurrence of antibodies against B2-glycoprotein I is much more higher than the occurrence of IgG-or IgM type antibodies against cardiolipin or lupus anticoagulant. *Conclusions:* The authors emphasize the possible role of anti-B2-glycoprotein I antibodies in thrombotic process of acute coronary syndrome. The previous ischaemic stroke was significantly more frequent in those patients medical history in whose serums antibodies against B2-glycoprotein I were present, so the presence of this thrombophil factor in acute coronary syndrome points out the importance of secunder antithrombotic prevention

Key words: acute coronary syndrome, antiphospholipid antibodies, antibodies against B2-glycoprotein I

Az antifoszfolid szindróma (APS) foszfolidellenes antitestek (lupus antikoaguláns, kardioproteinellenes antitestek, illetve az utóbbi idők eredményei alapján a B2-glikoprotein I-ellenes antitestek) patológiai szerepével összefüggésbe hozható thromboticus tünetegyüttes.

A foszfolidstruktúrák elleni antitestek jelenléte az egyik legfontosabb szerzett thrombophil tényező. A vénás thromboemboliás folyamatok mellett szerepet játszanak az artériás thromboticus folyamatok kialakulásában is, melyek közül kiemelkedő jelentőségű a cerebrális erek (stroke, ill. ischaemiás cerebrovascularis laesiók) mellett a coronariák thromboticus érintettsége. Ezen antitestek thromboticus hatásmechanizmusai többrétűek. Komplex módon gátolni képesek az endothel antithromboticus funkciót. Az antithrombin III, protein S és protein C gátlása, a tromboxán/prosztaciklin egyensúly thromboticus irányba történő eltolása, valamint a csökkent fibrinolyticus aktivitás emelhető ki, de nem elhanyagolható a szöveti faktor gátló proteinjének inaktiválása sem (10, 12, 24).

Rövidítések: aKL = antikardiolipin antitestek; AMI = akut myocardialis infarctus; APS = antifoszfolid szindróma; aPL = antifoszfolid antitestek; B2GPI = B2-glikoprotein I; CK = kreatininkináz; CT = komputertomográfia; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IgG, IgM, IgA = immunglobulin-G, -M, -A; LDL = low-density lipoprotein; PGI = prosztaciklin; SLE = szisztémás lupus erythematosus; tPA = szöveti plazminogén aktivátor

Az antifoszfolid szindróma diagnózisa thromboticus klinikai kritériumokon és antifoszfolid antitestek (aPL) kimutatására irányuló laboratóriumi kritériumokon alapul (32). A thromboticus folyamat lehet bármely szerv artériáinak, vénáinak ill. kisereinek egy vagy több alkalommal bekövetkezett, egzakt módon igazolt thromboticus folyamata. Laboratóriumi kritériumok: 1. IgG és/vagy IgM típusú antiko-

diolipin antitestek (aKL) jelenléte a vérben, közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva. Az antikardiolipin antitestek kimutatására B2-glikoprotein I-dependens standardizált ELISA módszert kell alkalmazni. 2. Lupus antikoaguláns (LA) jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság ajánlása alapján végezve. 3. A B2-glikoprotein I-ellenes antitest (B2GPI), mint foszfolipidellenes antitest a jelenleg érvényes kritériumrendszerben nem szerepel ugyan, de egyre több adat látszik alátámasztani szerepét az antifoszfolipid szindróma egyes klinikai manifesztációiban (19, 21).

Az antifoszfolipid szindróma klasszifikációja során primernek tekintjük a tünetegyüttest, ha az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggő thromboticus folyamatok hátterében egyéb megbetegedés nem igazolható (4). Abban az esetben beszélünk szekunder antifoszfolipid szindrómáról, ha a tünetegyüttes hátterében alapteregség igazolható: pl. szisztémás autoimmun megbetegedés (leggyakrabban szisztémás lupus erythematosus – SLE), malignus alapteregség, infekció, valamint gyógyszerindukció (5). Az antifoszfolipid antitestek legfontosabb kardiológiai vonatkozásai a valvulopathiák egy meghatározott csoportja („pseudoinfektív endocarditis”), az intracardialis thrombusok, a myocardialis infarctus, valamint a pulmonalis hypertensio (6).

Jelen munkánkban akut coronaria szindrómában vizsgáltuk az aPL antitestek előfordulási gyakoriságát, típusát, egyéb rizikófaktorokkal és a klinikai tünetekkel való összefüggését.

Betegek és módszerek

Vizsgálatot indítottunk 2000. január 1-jétől, melynek során a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Intenzív osztályára akut coronaria szindróma miatt felvett betegek vérében meghatároztuk a lupus antikoaguláns, a kardiolipin- és a B2GPI-ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát.

A vizsgálatban 111 beteg vett részt (66 férfi, 45 nő), a betegek átlagos életkora 58,8 év (szélső értékek: 31–85 év) volt. A betegeket diagnózisuk alapján három csoportba osztottuk: instabil angina: 38 beteg, nem ST-elevációs akut myocardialis infarctus: 26 beteg, ST-elevációs akut myocardialis infarctus: 47 beteg (1. táblázat).

A myocardialis necrosist CK-MB vagy troponin T (Cardiac Reader) pozitívitas esetén fogadtuk el.

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevő betegek diagnózis szerinti megoszlása

Diagnózis	Betegek száma
Instabil angina	38
Nem ST-elevációs AMI	26
ST-elevációs AMI	47
Összesen	111

AMI = akut myocardialis infarctus

2. táblázat: A vizsgálatban részt vevő betegek cardiovascularis rizikófaktorai

Cardiovascularis rizikófaktorok	Betegek száma
Hypertonia	69
Diabetes mellitus	22
Obesitas	33
Tiszta hypercholesterinaemia	31
Dyslipidaemia	29
Dohányzás	39

3. táblázat: A vizsgálatban részt vevő betegek anamnézisében szereplő, foszfolipidellenes antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek

Antifoszfolipid antitestekkel-összefüggésbe hozható korábbi betegségek	Betegek száma
Stroke	11
Myocardialis infarctus utáni állapot	27
Mélyvénás thrombosis / Pulmonalis embolia	7
Obliteratív érbetegség	16
Ulcus cruris	5
Malignus daganatos betegség	7

A vizsgálatok a felvételi, a terápia megkezdése előtt nyert vérmintákból történtek. Emellett részletes anamnéziselemzés, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát (2. és 3. táblázat).

A kardiolipin elleni IgG és IgM típusú ellenanyagok mérését a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő ELISA-technikával végeztük (referencia tartományok: < 22 GPLU/ml, ill. < 16 MPLU/ml) (14, 23). A B2GPI elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek meghatározása ugyancsak ELISA-val, a már közölt módszer (20, 21) alapján történt a DEOEC III. Sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában (referenciatartományok: IgG < 14,6 SGU/ml, IgA: < 43 U/ml, IgM: < 34 U/ml).

A lupus antikoaguláns kimutatása a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt a nemzetközi kritériumok alapján (7).

Betegeink eredményeit 50 egészséges véradó adataihoz hasonlítottuk, akiknek szérumból szintén elvégeztük az autoantitest-meghatározásokat. A kontrollszemélyek anamnézisében cardialis vagy cerebralis történés, thrombosis nem szerepelt.

Kvalitatív adatainkat a Fisher-féle exact teszttel, kvantitatív adatainkat a Mann-Whitney-teszttel elemeztük. Az ellenanyagszintek közötti korrelációt a Spearman-féle nem parametrikus teszttel vizsgáltuk. Szignifikánsnak tekintettük az összefüggést, ha p értéke kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

Prospektív vizsgálatunk keretében 111, intenzív osztályunkra akut coronaria szindróma miatt felvett beteg vérében határoztunk meg lupus antikoaguláns, kardiolipin, valamint B2GPI elleni antitestet.

4. táblázat: A B2-glikoprotein I-ellenes antitestek izotípus szerinti megoszlása a kontroll- és a betegcsoportban

	Kontrollok (n = 50)	ST-elevációs AMI (n = 47)	Nem ST-elevációs AMI (n = 26)	Instabil angina (n = 38)	Összes beteg (n = 111)
Anti-B2GPI IgG	0	3	0	0	3
Anti-B2GPI IgA	0	3	1	1	5
Anti-B2GPI IgM	1	4	4	3	11
Összesen	1	10	5	4	19

B2GPI = B2-glikoprotein I; IgG, IgA, IgM = immunglobulin-G, -A, -M; AMI = akut myocardialis infarctus

5. táblázat: B2-glikoprotein I-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága akut coronaria szindrómás betegekben és az egészséges kontrollokban

	Gyakoriság akut coronaria szindrómás betegekben	Gyakoriság egészségesekben	p (Fisher-féle exact teszt)
Anti-B2GPI IgG	3/111	0/50	0,55
Anti-B2GPI IgA	5/111	0/50	0,32
Anti-B2GPI IgM	11/111	1/50	0,10
Bármelyik izotípus	16/111	1/50	0,02

B2GPI = B2-glikoprotein I; IgG, IgA, IgM = immunglobulin-G, -A, -M

6. táblázat: Különböző izotípusú B2-glikoprotein I-ellenes antitestek szintje egészséges kontrollokban és az akut coronaria szindrómás betegekben

	Kontrollok (n = 50)	ST-elevációs AMI (n = 47)	Nem ST-elevációs AMI (n = 26)	Instabil angina (n = 38)	Összes beteg (n = 111)
Anti-B2GPI IgG-szint	9,8 (0,6)	10,7 (4,1)	10,1 (0,9)	9,7 (1,8)	10,2 (2,9)
Átlag (SD)		p = 0,1	p = 0,04	p = 0,4	p = 0,05
Anti-B2GPI IgA-szint	13,0 (4,0)	22,5 (21,8)	16,5 (8,7)	19,8 (11,4)	20,1 (16,1)
Átlag (SD)		p = 0,0002	p = 0,16	p = 0,002	p = 0,0003
Anti-B2GPI IgM-szint	13,4 (6,3)	17,1 (12,2)	31,4 (81,5)	19,0 (19,5)	21,2 (43,2)
Átlag (SD)		p = 0,3	p = 0,05	p = 0,2	p = 0,7

B2GPI = B2-glikoprotein I; IgG, IgA, IgM = immunglobulin-G, -A, -M; AMI = akut myocardialis infarctus; SD = standard deviáció

Antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága

Lupus antikoaguláns a vizsgált betegek egyikében sem volt kimutatható. Antikardiolipin antitestet 6 betegben tudtunk kimutatni (5,4%), két esetben IgG, négy esetben IgM típusú ellenanyagot. Tizenhat betegben (14,4%), összesen 19 esetben találtunk viszont B2GPI elleni antitestet: 3 esetben IgG, 5 esetben IgA, és 11 esetben IgM típusú ellenanyagot. Három beteg szérumában kettős antitest pozitívítás volt jelen: egy esetben IgG + IgA, két esetben IgA + IgM. A férfiakban nagyobb volt a B2GPI elleni antitestek gyakorisága (18,1%), mint a nőkben (8,8%), de a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,2$). Az egészséges kontrollok között aKL pozitívítás nem fordult elő, míg egy személy szérumában B2GPI elleni IgM típusú ellenanyagot mutattunk ki (2%). A B2GPI elleni antitestek megoszlását a három betegcsoportban a 4. táblázat tartalmazza. Az egyes betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az antitestek előfordulása tekintetében.

Bár a B2GPI elleni antitestek egyes izotípusait külön-külön vizsgálva önmagában egyiknek a jelenléte sem társult szignifikánsan az akut coronaria szindrómához, a három izotípust együttesen tekintve a talált 14,4%-os B2GPI elleni antitest gyakoriság

az egészséges egyénekben megfigyelt 2%-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történések között ($p < 0,02$) (5. táblázat).

Az aKL antitestek kevesebb betegben fordultak elő, mint az aB2GPI ellenanyagok (5,4%). Ennek ellenére a KL és a B2GPI elleni antitestek előfordulása között szoros korreláció volt: típusonként egy-egy kivételtől eltekintve, a KL elleni antitest pozitív minták B2GPI elleni antitest pozitívak is voltak. A korreláció ellenére az aB2GPI ellenanyagok érzékenysége nagyobbak bizonyult akut coronaria szindrómában.

Figyelemre méltó, hogy a vizsgált betegek közül 9 meghalt, és közülük 3 beteg (33,3%) szérumában mutattunk ki B2GPI elleni antitestet.

Megvizsgáltuk az ellenanyagok jelenlétének életkorral való összefüggését is. Tizenhét beteg volt 50 éves, illetve annál fiatalabb. Közöttük a B2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága magasabb volt (23,5%), mint az 50 év feletiekben (12,7%).

B2GPI elleni antitestek szintje

Az antitestek előfordulási gyakorisága mellett összehasonlítottuk az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok szintjét is, betegcsoportonként és összességében is. Eredményeinket a 6. táblázat tartalmazza. Eszerint

az IgG típusú ellenanyagok szintje magasabb volt a betegekben, mint az egészséges egyéneknél, és ez az összefüggés statisztikailag megközelítette a szignifikáns szintet ($p = 0,05$).

Az IgA típusú ellenanyagok mennyisége egyértelműen magasabb volt az akut coronaria szindrómában szenvedőkben ($p = 0,0003$). Bár az IgM ellenanyagok szintje ugyancsak jóval magasabbak voltak a betegekben, az összefüggés (valószínűleg az igen nagy szórás miatt) nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,7$) (6. táblázat). A KL és B2GPI elleni antitestek szintje között – a vártak megfelelően – szoros korrelációt tudunk kimutatni (7. táblázat).

7. táblázat: B2-glikoprotein és kardiolipin elleni antitestek szintje és a közöttük lévő összefüggés akut coronaria szindrómás betegekben (p : szignifikanciaszint a Spearman-féle nem parametrikus korrelációanalízis alapján)

B2GPI elleni antitest szint átlag (SD)	KL elleni antitest szint átlag (SD)	p
IgG 10,2 (2,9)	5,8 (6,1)	0,007
IgM 21,2 (43,2)	5,1 (8,7)	< 0,0001

B2GPI = B2-glikoprotein I; KL = kardiolipin; IgG, IgA, IgM = immunoglobulin-G, -A, -M; SD = standard deviáció

B2GPI elleni antitestek összefüggése egyéb betegségekkel

Megvizsgáltuk azon korábbi betegségek előfordulását, amelyek összefüggésben lehetnek az antifoszfolipid antitestek jelenlétével. Tíz beteg anamnézisében szerepelt stroke, 27 beteg előzőleg már átesett myocardialis infarctuson, 7 betegnek volt korábban mélyvénás thrombosis (pulmonalis embóliával vagy anélkül). Obliteratív érbetegség és ulcus cruris 16, ill. 5 beteg kórelőzményében szerepelt (3. táblázat). Közülük a stroke-on és mélyvénás thrombosison átesett betegekben volt magasabb a B2GPI elleni antitestek előfordulási gyakorisága a többi beteghez viszonyítva (40%, ill. 28,5%), és ez az összefüggés a stroke esetén erősen szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,008$) (8. táblázat).

Nem találtunk ugyanakkor összefüggést a vizsgált rizikófaktorok fennállása (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) és a B2GPI elleni antitestek jelenléte között.

Megbeszélés

Az akut coronaria szindróma patofiziológiai alapja a vulnerabilis atherothromboticus plakk. A plakk instabillá válásában plakk-ruptura, illetve a thromboticus folyamatok kialakulása és felgyorsulása áll. Ezért nem meglepő, hogy előtérbe kerültek azok a vizsgálatok, melyek a plakkban, illetve a plakkon lejátszódó thromboticus folyamatok haemostaseológiai hátterét kutatják. Magának az atheroscleroticus plakknak a kialakulásából már logikusan adódik, hogy lokálisan súlyos endothelkárosodás van jelen, melynek következménye az endothel antithromboticus folyamatainak helyi kiesése, beleértve a prosztaciklin (PGI₂) és a tPA relatív hiányát. A plakkban jelen lévő sejtes elemek közül haemostaseológiai szempontból döntő a monocyta/macrophag sejtek jelenléte, melyek többirányú prokoaguláns hatása közül kiemelkedő a szöveti faktor aktivitása. Az utóbbi idők eredményei szerint az akut coronaria szindróma kialakulásának első óráiban a C-reaktív protein és a fibrinogén mellett a von Willebrand-faktor szintje drámai mértékben emelkedik. E fent vázolt haemostaseológiai eltérések jelentős részében irodalmi adatok támasztják alá az aPL antitestek patológiai szerepét.

Sherer és mtsai típusos és atípusos mellkasi fájdalomra panaszkodó betegekben vizsgálták spirál-CT-vel a coronariák kalcium tartalmát, valamint ezzel egyidőben meghatározták az aKL, a B2GPI- és az oxidatív-LDL-ellenes antitestek szintjét. A típusos mellkasi fájdalom esetén a CT-vel detektált kalcium mennyisége, valamint az aKL antitestek előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint az atípusos mellkasi fájdalom esetén. Az aB2GPI és az oxidatív-LDL antitestek szérumszintje nem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban. A típusos mellkasi fájdalom esetén a betegek 35%-ában egyidejűleg volt magas coronariakalcium és magas aKL antitest mérhető, míg atípusos fájdalom esetén a két eltérés együttes magas értéke nem fordult elő (27).

Farsi és mtsai írták le, hogy ischaemiás szívbetegségben az aB2GPI antitestek szintje emelkedett. Instabil anginában szenvedő betegek esetén 45%-os volt az aB2GPI antitest pozitívítás, míg effort anginások esetén csak 11,8%. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a B2GPI-ellenes antitestek jelenléte az

8. táblázat: B2-glikoprotein I-elleni antitestek előfordulási gyakorisága a foszfolipidellenes antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható betegségek esetén

Betegek száma	Anti-B2GPI pozitívítás (bármely izotípus) gyakorisága az adott kórképben (%)	Anti-B2GPI pozitívítás (bármely izotípus) gyakorisága a többi betegben (%)	p (Fisher-féle exact-teszt)
Stroke	4/10 (40,0)	12/101 (11,8)	0,008
Status post AMI	3/27 (11,1)	13/84 (15,4)	0,7
MVT/PE	2/7 (28,5)	14/104 (13,4)	0,14

B2GPI = B2-glikoprotein I; AMI = akut myocardialis infarctus; MVT = mélyvénás thrombosis; PE = pulmonalis embólia

atheroscleroticus plakk instabilitását jelzi, valamint a T-sejt-aktivációt jelezheti instabil anginás betegekben (11).

Jankowski és mtsai egy 22 éves primer antifoszfolipid szindrómás fiatal ember esetét ismertetik (lupus antikoaguláns, kardiolipin- és protrombinellenes antitest pozitív), akinél myocardialis infarctust követően sikeres coronariastentelést hajtottak végre (18). *Takeuchi és mtsai* egy 20 éves primer antifoszfolipid szindrómás férfi esetét mutatják be, akinél alapbetegségének részeként myocardialis infarctus lépett fel, és emiatt sikeres PTCA történt antikoaguláns kezeléssel (28). Primer antifoszfolipid szindrómás myocardialis infarctusban szenvedő beteg sikeres szöveti plazminogén aktivátorral történő kezelését közölték *Ho és mtsai* (17).

Különböző antifoszfolipid antitestek előfordulását vizsgálták *Adler és mtsai*, és keresték ezek kapcsolatát a myocardialis infarctus előfordulásával (102 beteg, 102 egészséges kontroll és 10 antifoszfolipid szindrómás beteg). 2 alkalommal történt ELISA módszerrel antitestmeghatározás, az AMI bekövetkezését követő 4 órán belül és 3 hónappal később. 4 különböző antifoszfolipid antitest titerének emelkedését találták az infarctusos betegek 6,9%-ánál. Emelkedett antitesttitereket 50 év alatti férfiaknál találtak. A 3 hónapos kontrollvizsgálat során az antitestszintek a normál tartományban voltak. A jelenség az autoimmun betegségekre jellemző ciklikusság okozhatja (1).

Középkorú férfiak követése során *Vaarala és mtsai* azt találták, hogy az emelkedett protrombinellenes antitestszintek fokozott rizikót jelentenek myocardialis infarctus, ill. cardialis halálozás tekintetében. A B2GPI-ellenes antitestek esetében ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni (29).

Ames és mtsai emelkedett fibrinogén- és von Willebrand-faktor-szinteket mértek antifoszfolipid antitest pozitív egyéneknél. Az IgG típusú antikardiolipinszintek korreláltak a von Willebrand-faktor-szinttel (3).

Az oxidatív-LDL elleni antitestek szerepére vonatkozó adatok ellentmondóak (2, 8, 9, 13, 15, 22, 26, 31, 33). *Lehtimäki és Bui* adatai alapján ezen antitestek szintje emelkedett lehet perifériás vasculáris betegségekben, súlyos carotisstenosisban és angiográfiával igazolt coronariabetegségben (8, 22). Ezzel ellentétben idős ischaemiás stroke-os betegek szérumban csökkent ellenanyagszintet mértek *Cherubini és mtsai* (9), valamint állatmodellekben az oxidatív-LDL-lel történő immunizálással az atherogenesis szuppressziója volt elérhető (*George és mtsai*, *Ameli és mtsai*) (2, 13.). *Hasunuma és mtsai* igazolták, hogy a B2GPI a macrophagok oxidatív-LDL-felvételét csökkenti (15). *Vaarala és mtsai* azt is megfigyelték, hogy az oxidált-LDL elősegíti a B2GPI molekula konformációs változását, és ezáltal segíti az antifoszfolipid antitestek kötődését (31). Az oxidatív-LDL erősebb immunogén tulajdonságokkal rendelkezik, mint a natív LDL és heterogén oxidatív-LDL-ellenes antitestek képződését indukálja (*Wu és mtsai*) (33). Ezeket az antitesteket kimutatták krónikus periaortitisben, valamint *Salonen és mtsai* progresszív carotisste-

noszisban (26), *Vaarala és mtsai* SLE-ben (31). *Vaarala és mtsai* további munkája során megfigyelte, hogy az oxidatív-LDL-ellenes antitestek fokozzák a macrophagok lipidfelvételét, ezáltal atherogének, elősegítik a carotisok atherosclerosisát és szerepük lehet a myocardialis infarctus létrejöttében (29, 31). Szintén ezen munkacsoport közölte, hogy az oxidatív-LDL elleni antitestek nem közvetlenül avatkoznak be a véralvadási rendszerbe, hanem az érfal atheroscleroticus, ill. vasculitises gyulladásos folyamataiban vesznek részt. A B2GPI- és protrombinellenes antitestek viszont a thromboticus folyamatokkal asszociálódnak, valószínűleg a haemostasis egyensúlyát a hypercoagulatio felé tolják el (30).

Prospektív vizsgálatunkban a B2GPI-ellenes antitestek fontosságára hívjuk fel a figyelmet akut coronaria szindrómában. Gyakorisága messze megelőzi az IgG-, IgM-antikardiolipin antitesteket és a lupus antikoagulánst egyaránt. Tekintettel arra, hogy B2GPI-ellenes antitestek kimutatása csak az utóbbi időben vált rutinszerűen elérhetővé, indokolt, hogy felhívjuk a figyelmet lehetséges szerepére az akut coronaria szindróma thromboticus folyamataiban. Ezen thrombophil tényező detektálása az akut coronaria szindróma esetében a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet, különös tekintettel arra, hogy ezen betegek anamnézisében igen gyakori a megelőző stroke. Felvetődik, hogy az antifoszfolipid antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható thromboticus coronaria folyamatok esetén a szekunder prevencióban erélyesebb antithromboticus kezelésre van szükség, tekintettel az esetlegesen több szervet érintő artériás thromboticus folyamatokra, valamint a vénás thromboemboliás folyamatok megnövekedett kockázatára. Jelenlegi munkánk alapján annyit állapíthatunk meg, hogy a B2GPI-ellenes antitestek gyakorisága magas akut coronaria szindrómában és az adatok alapján felvetődik kapcsolata a magasabb halálozási kockázattal is. Az ez irányú további analízisek, a hospitalis mortalitással, a szükségessé váló intervenciós beavatkozásokkal, valamint a hosszabb távú túlélési adatokkal kapcsolatos összefüggést kereső vizsgálatunk folyamatban vannak.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk az OVSZ Debreceni Regionális Vérellátó Központjának a kontroll vérmin-ták rendelkezésünkre bocsátásáért. A fenti munkát a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj programja támogatja.

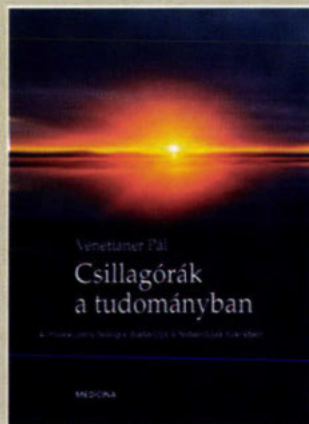
IRODALOM: 1. Adler, Y., Finkelstein, Y., Zandeman-Goddard, G. és mtsai: The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus*, 1995, 4, 309-313. – 2. Ameli S., Hultgardh-Nilsson A., Regnstrom J. és mtsai: Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996, 16, 1074-1079. – 3. Ames, P. R., Pyke, S., Iannaccone, L. és mtsai: Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis – a survey of 144 patients. *Thromb. Haemost.*, 1995, 73, 768-773. – 4. Asherson, R. A., Khamasta, M. A., Ordí-Ros, J. és mtsai: The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68, 366-374. – 5. Asherson, R. A. és mtsai: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like di-

sease and the primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med.*, 1989, 86, 391. – 6. *Bick, R. L., Baker, W. F.*: Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars Thromb. Haemost.*, 1999, 25, 333-350. – 7. *Brandt, J. T., Triplett, D. A., Alving, B. és mtsai*: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, 1185-1190. – 8. *Bui M. N., Sack M. N., Moutsatsos G. és mtsai*: Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am. Heart J.*, 1996, 131, 663-667. – 9. *Cherubini A., Mecocci P., Senin U. és mtsai*: Autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins in older stroke patients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1997, 45, 125. – 10. *Cosgriff, T. M., Martin, B. A.*: Low functional and high antigenic antithrombin III level in patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheumatol.*, 1981, 24, 94. – 11. *Farsi, A., Domeneghetti, M. P., Fedi, S. és mtsai*: High prevalence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in patients with ischaemic heart disease. *Autoimmunity*, 1999, 30, 93-98. – 12. *Freysinnet, J. M., Wiesel, M. L., Gauchy, J. és mtsai*: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity – a mechanism for thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 1986, 55, 309. – 13. *George J., Afek, A., Gilburd, B. és mtsai*: Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation*, 1998, 98, 1108-1115. – 14. *Harris, E. N., Gharavi, A. E., Patel, S. P. és mtsai*: Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987, 68, 215-222. – 15. *Hasunuma Y., Matsuura E., Makita Z. és mtsai*: Involvement of beta2-glycoprotein I and antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 107, 569-573. – 16. *Hill, M. B., Phipps, J. L., Malia, R. G. és mtsai*: Characterization and specificity of anti-endothelial cell membrane antibodies and their relationship to thrombosis in primary antiphospholipid syndrome (APS). *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 102, 368-372. – 17. *Ho, Y. L., Chen, M. F., Wu, C. C. és mtsai*: Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Cardiology*, 1996, 87, 354-357. – 18. *Jankowski, M., Dudek, D., Dubiel, J. S. és mtsai*: Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1998, 9, 753-756. – 19. *Lakos G., Kiss E., Zeher M. és mtsai*: A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifosfolipid szindróma specifikus laboratóriumi mar-

kere. *Magyar Belorv. Arch.*, 1998, 51, 307-310. – 20. *Lakos G., Kiss E., Zeher M. és mtsai*: Új ELISA módszer β 2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*, 1998, 25, 73-77. – 21. *Lakos, G., Kiss, E., Regéczy, N. és mtsai*: Isotype distribution and clinical relevance of anti-B2-glycoprotein I (B2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol.*, 1999, 117, 574-579. – 22. *Lehtimäki T., Lehtinen S., Solakivi T. és mtsai*: Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 23-27. – 23. *Loizou, S., McCrea, J. D., Rudge, A. C. és mtsai*: Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardisation and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, 62, 738-745. – 24. *Marciniak, E., Romond, E. H.*: Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood*, 1989, 74, 2426. – 25. *Sakakibara, N., Kawasuji, M., Matsumoto, Y. és mtsai*: Coronary artery bypass grafting in a patient with antiphospholipid syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, 61, 739-740. – 26. *Salonen, J. T., Nyssönen, K., Salonen, R. és mtsai*: Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation*, 1997, 95, 840-845. – 27. *Sherer, Y., Shemesh, J., Tenenbaum, A. és mtsai*: Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in patients with typical chest pain. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 1306-1311. – 28. *Takeuchi, S., Obayashi, T., Toyama, J.*: Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. *Heart*, 1998, 79, 96-98. – 29. *Vaarala, O., Puurunen, M., Mantari, M. és mtsai*: Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb. Haemost.*, 1996, 75, 456-459. – 30. *Vaarala, O.*: Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus*, 1996, 5, 442-447. – 31. *Vaarala, O.*: Antibodies to oxidised LDL. *Lupus*, 2000, 9, 202-205. – 32. *Wilson, W. A., Gharavi, A. E., Koike, T. és mtsai*: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Am. Coll. Rheumatol.*, 1999, 42, 1309-1311. – 33. *Wu, R., Nityanand, S., Berglund, L. és mtsai*: Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 3159-3163.

(Soltész Pál dr., Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. 4004 e-mail: soltesz@iibel.dote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

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

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



Újabb adatok a hazai hantavírusok népegészségügyi jelentőségének vizsgálatához

Ferenczi Emőke dr.¹, Rácz Gábor dr.², Szekeres Judit¹, Balog Katalin dr.³, Tóth Etelka¹, Takács Mária dr.¹, Csire Márta¹, Mezey Ilona dr.¹, Berencsi György dr.¹ és Faludi Gábor dr.⁴

„Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központ, Virologiai Főosztály, Budapest (főosztályvezető: Berencsi György dr.)¹

University of New Mexico, Albuquerque, Museum of Southwestern Biology, Department of Biology (témavezető: Terry Jates Ph.D.)²

„Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központ Mikrobiológiai Kutatócsoport (osztályvezető: Minárovits János dr.)³

MH Egészségvédelmi Intézet, Budapest (igazgató: Faludi Gábor dr.)⁴

Bevezetés: A szerzők a hazai hantavírus-ökológia és -epidemiológia területén az utóbbi időben elért eredményeket ismertetik. A kutatás legnagyobb részét 1992 és 2000 között végezték. **Cél:** a Magyarországon előforduló hantavírusok kimutatása, földrajzi eloszlásuk és a humán fertőzések részletesebb megismerése. **Módszerek:** diagnosztikus célokra (betegek savómintái), egészséges személyek szűrővizsgálatára, valamint kisemlősök savómintáinak ellenanyag-vizsgálataira a következő szerológiai módszereket alkalmazták: indirekt immunfluoreszcens antitest, nagy sűrűségű részecske agglutináció és enzimmel kapcsolt immunszorbens próba (ELISA). Vírusizolálással, antigén- és nukleinsav-kimutatással végezték a hantavírusok ökológiai vizsgálatát. **Eredmények:** a 831 vizsgált beteg közül 235 bizonyult szeropozitívnak. A szeroepidemiológiai vizsgálatot az 1999-ben begyűjtött, a magyar lakosság 20 év fölötti korcsoportjainak 2257 savómintájából 2000-ben végezték el. Az átlagos pozitívitas 10% körülinek bizonyult két módszer (nagy sűrűségű részecske agglutináció és indirekt immunfluoreszcencia) használatával. Csaknem húsz kisemlős faj 1512 egyedének savómintáit vizsgálták specifikus ellenanyagok jelenlétére. A szerológiai eredmények alapján mintegy 7,25%-ra tehető a csapdával befogott egyedeknél az emberre patogén hantavírus ellenanyagok prevalenciája. Négy rágcsáló szerveiből izolált virális nukleinsav molekuláris analízise közvetlen bizonyítékot nyújtott a *Puumala* és a *Dobrava/Belgrade* fajú hantavírusok jelenlétére Magyarországon. Két különböző fajú rágcsáló szerveiből mutatták ki a *Dobrava/Belgrade* típusú vírus szekvenciákat, ami azt sugallja, hogy nálunk két különböző élőhely-preferenciával rendelkező gazdája van ennek a vírusnak. **Következtetések:** Legalább két hantavírus specieszbe tartozó emberi betegséget okozó vírus kering Magyarországon. A *Dobrava/Belgrade* fajba tartozó vírusok előfordulásával a mezőgazdasági területeken is számolni kell. A kereskedelmi forgalomban kapható kitek nem tökéletesen alkalmasak a hazánkban előforduló hantavírusok által kiváltott ellenanyagok vizsgálatára. A hantavírusok tenyésztésére és vizsgálatára megfelelő biztonsági laboratórium létrehozása szükséges.

Kulcsszavak: hantavírusok Magyarországon, klinikai megbetegedések, szeroepidemiológia, ökológia

Novel data on the examination of public health importance of domestic hantaviruses. *Introduction:* The authors present recent results in the Hungarian hantavirus ecology and epidemiology. Most of the research was done between 1992-2000. *Aim:* to determine the presence and geographic distribution of hantaviruses and to get more detailed information of human and small-mammal infection with these viruses in Hungary. *Methods:* for diagnostic purposes (patients' sera), serosurvey of healthy persons and serological investigations of small mammals, the following tests were used: indirect fluorescent antibody, high density particle agglutination and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Virus isolation, antigen-, and nucleic acid detection were conducted for ecological investigations. *Results:* 235 of 831 patients proved to be seropositive. 2257 sera of age matched Hungarian citizens above 20 years were tested in 2000. The average seropositivity proved to be about 10 % using two different methods. Sera of 1512 individuals of nearly 20 different mammalian species were tested. Serological results revealed the prevalence of antibodies to human pathogen hantaviruses among rodents of about 7.25 percent. Molecular analysis of viral nucleic acid isolates from organs of four rodents proved directly the presence of viruses belonging to *Puumala* and *Dobrava/Belgrade* species in Hungary. Sequences corresponding to the *Dobrava/Belgrade* type viruses were found in two different rodent species. This suggests the existence of two hosts with different living preferences. *Conclusions:* At least two different human pathogen hantaviruses are circulating in Hungary. It has to be considered, that viruses belonging to the *Dobrava/Belgrade* species could emerge not only in the forested areas, but in the agricultural areas as well. Commercially available kits are not perfectly suitable for the detection of antibodies raised to domestic hantaviruses. It is necessary to built an appropriate laboratory for the hantavirus research in Hungary.

Key words: hantaviruses in Hungary, clinical diseases, seroepidemiological survey, ecology

1. táblázat: A világon előforduló fontosabb, emberi megbetegedést okozó hantavírusok

Vírusspecies neve (rövidítése) felfedezés éve	Elsődleges rágcsáló gazda (rezervoár és vektor)	Földrajzi elterjedtség	Emberi megbetegedés
Hantaan (HTN), 1976	<i>Apodemus agrarius</i> (pirókegér)	Ázsia	Vérzések láz vese szindrómával (HFRS)
Seoul (SEO), 1982	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i> (közönséges patkány)	Ázsia, Amerika, Európa	HFRS
Puumala (PUU), 1984	<i>Clethrionomys glareolus</i> (erdei pocok)	Európa	Járványos vesebaj (enyhe lefolyású HFRS)
Sin Nombre (SN), 1993	<i>Peromyscus maniculatus</i> (szarvas egér)	Észak-Amerika	Hantavírus tüdő szindrómával (HPS)
Dobrava/Belgrade (BGD/DOB), 1995	<i>Apodemus flavicollis</i> (sárga nyakú egér)	Európa	HFRS

A hantavírus-fertőzések népegészségügyi jelentőségük és kórokozó törzseik előfordulási gyakorisága miatt világszerte az intenzív kutatások homlokterében állnak (22). A lakosság figyelme is erősen a hantavírusok által okozott fenyegetettségére irányul, különösen amióta magyar katonák tartózkodnak a balkáni aktív természeti góc területén. Az óvilági hantavírus-fertőzések és a hadi cselekmények közötti összefüggés már sokoldalú, részletes bizonyítást nyert (6, 27). Hazánk földrajzi helyzetéből adódóan a balkáni hantavírus természeti góc szegélyén helyezkedik el. Az utóbbi évek alatt összegyűlt számos ismeret tette a kórokozók magyarországi szerepéről kialakult képet részletesebbé.

A kórkép fontosságának elismertségét mutatja az is, hogy „A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésről” szóló, 18/1998. (VI. 3.) számú NM rendelet a bejelentésre kötelezett fertőző betegségek közé sorolta a megbetegedést, egyben elrendelte a kötelező laboratóriumi diagnosztikai vizsgálatok elvégzését is a „Johan Béla” Országos Epidemiológiai Központban.

Az elvégezhető vizsgálatok spektrumát jelentősen korlátozza a 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelet, amely komoly követelményeket támaszt a biztonságos laboratóriumi munkavégzés feltételeivel kapcsolatban. A feltételek számos eleme azonban ma még csak hiányosan áll rendelkezésre.

A *Hantavirus* genust viszonylag későn, a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeként, 1987-ben sorolták a *Bunyaviridae* családba (23). A család öt genusa közül az egyetlen, amelynek tagjai ízeltlábú vektor közbeiktatása nélkül terjednek. A vírusok rezervoárjai és egyben a fertőzés terjesztői is főként a rágcsálók, de más kisemlősök szerepe is igazolt.

A hantavírusok stabilak, a környezetbe került váladékokban (vizelet, nyál, faeces) sokáig élet- és fertőzőképesek maradnak. Fertőzést a váladékok aeroszoljának, vagy a beszáradt váladékok porának belélegzése útján – aerogén úton – képesek létrehozni.

Rövidítések: DOB = Dobrava–Belgrade-vírus; HFRS = vérzések láz vesezindrómával (haemorrhagic fever with renal syndrome); HPS = hantavírus pulmonalis szindróma; HTN = Hantaan vírus; RT-PCR = reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); SEO = Seoul vírus

A hantavírusokat számos szerotípusba sorolják, amelyek tagjai szerológiai vizsgálatuk során több-kevesebb keresztreakciót mutatnak egymással (11, 26). A legfontosabb, emberi megbetegedést is okozó típusokat az 1. táblázat sorolja fel. A felsorolt humán patogén törzsek mellett több, emberi megbetegedést nem okozó vírustípust is leírtak.

A kórokozó nem replikálódik magas koncentrációban a szövettenyészetekben. A genus sok tagját eddig nem tudták tenyészteni, ezért is kapott az RT-PCR használata nagy jelentőséget a vírusok előfordulásának felderítésében, de a vírusok finomszerkezetének feltérképezésében is.

Patogenezis, klinikai kép

Noha a hantavírusok okozta kórképek patogenezisében ma még sok a megválaszolatlan kérdés, az már ismert, hogy a vírus az erek endothelsejtjeiben replikálódik (28). A vírus hatás következtében jellemző az erek sérült működése, beleértve kítágulásukat és a hajszálerek átteresztő képességének megnövekedését, amely a vérzések jelenségek alapját képezi. Az immunpatológiai mechanizmus megértése szempontjából karakterisztikus a specifikus citokinek, mint az IL-6, IL-10 és TNF- α szintjének jelentős emelkedése (10, 13).

Két jellegzetesen különböző kórképet okoznak: Európában és Ázsiában vérzések lázat veseszindrómával (HFRS), Amerikában a hantavírus pulmonalis szindrómát (HPS).

A HFRS a vírusspeciestől függően különböző súlyosságú lehet, a klinikai kép a hasonlóságok mellett eltéréseket is mutat. A *Puumala* (PUU) vírusok fertőzésére jellemző a hirtelen fellépő láz, fej-, hát-, és hasi fájdalom, hányinger és/vagy hányás, polyuria (ezt megelőző oligo-anuria ritkább), azotaemia, thrombocytopenia, proteinuria és a mikroszkópos haematuria. Az akut fázis után 2–6 héttel gyógyulás, ritkán hosszabb ideig fennmaradó vesefunkciós eltérésekkel. A *Hantaan* (HTN), *Seoul* (SEO) és *Dobrava-Belgrade* (DOB) vírusok okozta fertőzés a fenti tüneteken túlmenően súlyos vérzésekkel, shockkal és a májfunctió eltéréseivel járhat. Lábadozás 4–8 hét, a gyógyulás

többnyire teljes. A halálozási arány PUU-fertőzés esetén < 1%, HTN és SEO vírusoknál 2–7% (esetenként 20–30%-ig is terjedhet), míg DOB-fertőzés következtében a kórházban kezelt betegek 9–12%-a hal meg (2, 17). A HPS igen súlyos kórkép, a kialakuló lázas megbetegedés akut légzési elégtelenséggel társul amely akár 60% körüli halálozással is járhat.

Hazánkban legtöbbször a leptospirosis elkülönítése okoz diagnosztikus problémát, és az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok esetenként kettős fertőzést igazolnak (15).

Járványtani sajátosságok

A hantavírusok a mérsékelt égövön világszerte előfordulnak. Elsődleges gazdáik (rágcsálók, kisemlősök) megfertőződésüket követően életük végéig ürítik a vírust minden váladékukkal, miközben a fertőzés immunválaszt is kivált bennük. Az emberi megbetegedések előfordulási gyakorisága magas, világszerte évente 60 000–150 000 beteget kezelnek kórházban HFRS-el (12). A legtöbb HFRS eset Ázsiában fordul elő.

A HFRS-t okozó hantavírusok emberről emberre nem terjednek, annak ellenére, hogy ezek a vírusok a természetben állatról állatra direkt kontaktussal terjednek. Míg HFRS esetén több millió klinikai megbetegedést több ezer egészségügyi ellátást biztosító személy látott el, és egyetlen egyszer sem jegyezték fel, hogy emberről emberre terjedt volna, addig az Andes vírus, mely Dél-Amerikában a HPS egyik kórokozója, emberről emberre is terjed (16). Meglepő epidemiológiai viselkedése – időben szabálytalanul váltakozó „felbukkanásai” és látszólagos „eltűnései” miatt – a hantavírus fertőzéseket a felbukkanó fertőzések (Emerging Infections) csoportjába sorolják.

A fertőzés legjobban a mezőgazdasággal foglalkozókat, a katonai alakulatok személyi állományát és a turistákat veszélyezteteti. Történelmileg a legnagyobb járványok a háborús konfliktusok népmozgásaihoz kapcsolatos törtek ki.

Európában az emberi megbetegedéseket előidéző kórokozók két domináns típusa a *Puumala* vírus (PUU) és a *Dobrava/Belgrade* (DOB) vírus, de a *Seoul* (SEO) vírus jelenlétével is számolni lehet, minthogy elsődleges gazdája, a patkány világszerte előfordul. Észak- és Nyugat-Európában az enyhébb megbetegedést okozó PUU vírus jelenlétét bizonyították, míg Európa délkeleti felében a súlyosabb megbetegedést okozó DOB vírus is megtalálható.

Megelőzés

Nem specifikus (általános) járványvédelmi lehetőségek

Elsősorban a rágcsálóirtás és az élelmiszerek védelme a rágcsálóktól, illetve a rágcsálók által szennyezett te-

rületek fertőtlenítése és a zárt hulladékkezelési technológiák alkalmazása eredményes. Olyan területeken, ahol a vírus a vadon élő állatokban aktívan cirkulál, kerülni kell a rágcsálókkal és váladékaikkal való kontaktus lehetőségét, beleértve a váladékokkal szennyezett por belégzését. A nyilvánvalóan rágcsálók által látogatott helyeket, mint pl. elhagyott épületek, télen át nem lakott hétvégi házak stb. nem szabad szárazon felsöpörni, nedves eszközökkel portalanítva kell takarítani. A laboratóriumi kisállatoknál szűrővizsgálatot kell végezni a tünetmentes fertőzöttség kimutatására, és ellenőrizni kell az egzotikus rágcsálók importját is.

A specifikus megelőzés lehetőségei

Az erősen veszélyeztetettek csoportjainál a betegségek megelőzésének klasszikus módja az aktív immunprofilaxis alkalmazása (védőoltás). Kereskedelmi forgalomban jelenleg csak a Távol-Keleten (Korea, Kína) kaphatók vakcinák. Ezek rágcsálók agyában termelt, inaktívált, tisztított HTN vagy SEO vírust tartalmaznak. Sokféle rekombináns és tisztított („naked”) DNS-vakcinát fejlesztettek ki, illetve folyamatosan fejlesztettek, ezek közül II. fázisú emberi kipróbálás a vakcinia vírusvektorba rekombinánt oltóanyaggal történik (14).

Terápia

A HTN vírus ellen az intravénás ribavirin- (Virasole-) kezelés a betegség korai szakában hatékonyan mutatkozott, és a halálozási arányt is csökkentette (9).

Hazai ismeretek

Lényegében három területen bővültek az 1992 és 2000 közötti időszakban:

- az emberi megbetegedések,
- a lakosság hantavírus-specifikus ellenanyag-hordozása (szeroepidemiológiai vizsgálatok),
- a vírus ökológiai szerepe és tulajdonságai.

Az ismeretek bővülése a vírusdiagnosztikai vizsgálatok kiterjesztése, a 2000-ben elvégzett szeroepidemiológiai szűrés és az 1997-ben elkezdett és azóta folytatott góckutatási vizsgálatok eredményeinek köszönhető.

Anyagok és módszerek

Savóminták: emberi mintákat részben diagnosztikai célból klinikus kollégák küldték az OEK Vírusdiagnosztikai Osztályára, részben a lakossági reprezentatív szeroepidemiológiai vizsgálatok (1999) céljára gyűjtötték be. Csaknem húsz különböző fajhoz tartozó kisemlős 1512 vérsavójának szerológiai vizsgálatát végezték el.

Lépnymatok: a becsapdázott állatok lépének helyszínen készített és fixált nyomata.

Szervek: kisemlősök helyszíni boncolással eltávolított, folyékony nitrogénben szállított, majd -70°C -on tárolt szervei (lég, tüdő, szív, vese, máj, agy).

Szerológiai módszerek a hantavírus-ellenes specifikus ellenanyagok kimutatására:

1. Indirekt immunfluoreszcens antitest (IIF) vizsgálatokhoz a Progen Biotechnik GmbH/Heidelberg gyártotta kereskedelmi forgalomból beszerzett „Hantavirus-Antibody IF-Assay” (1999 óta SEO is) kiteket használtunk (5). Humán savóminták vizsgálatánál a kithoz a gyártó által adott IgG + IgM-specifikus konjugátumot használtuk második ellenanyagként, míg az ökológiai vizsgálatokban (góckutatás) a kisemlősök savóinak vizsgálatánál anti-egér immunoglobulin konjugátumot alkalmaztunk.

2. Nagy sűrűségű részecske-agglutinációs módszer (HDPa = high density particle agglutination) Hantadia kit segítségével (5). Ily módon történt a szeroepidemiológiai szűrővizsgálatban a 20 év fölötti személyek első tesztelése, valamint a kisemlősök szűrővizsgálata, ezenkívül a diagnosztikus vizsgálatokra küldött savóminták egy részében kiegészítő vizsgálatként is alkalmaztuk.

3. ELISA-vizsgálatokhoz a Progen Biotechnik GmbH/Heidelberg gyártotta kereskedelmi forgalomból beszerzett kitet használtuk HTN és PUU vírus-ellenes IgG és IgM ellenanyagok meghatározására. Az antigén egy *E. coli*ban expresszáltatott rekombináns fehérje, mely a nukleokapszid fehérje egy darabját reprezentálja. A diagnosztikus vizsgálatokra küldött savóminták egy részében kiegészítő vizsgálatként, valamint néhány kisemlős savómintájának vizsgálatára alkalmaztuk. Előbbi esetben a gyártó előírása szerint a kitben található anti-humán IgG, illetve IgM konjugátumot, míg a kisemlősök savóinak vizsgálatánál protein A-peroxidáz konjugátumot használtunk második ellenanyagként.

A vírusok jelenlétének kimutatására irányuló módszerek:

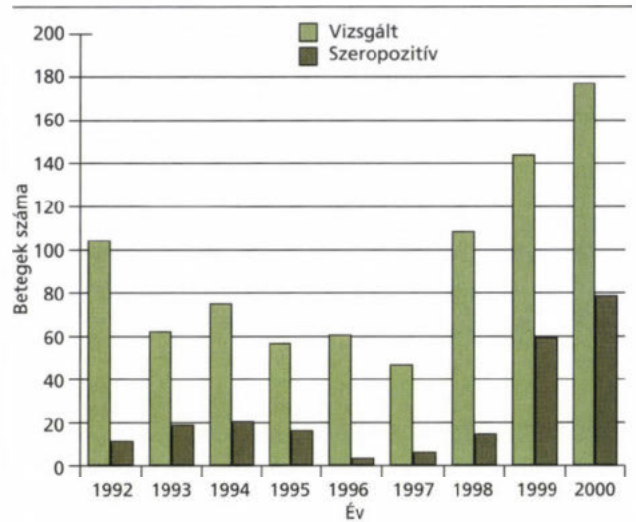
1. Vírusantigén kimutatása IIF módszerrel a csapdázott kisemlősök lényomatainak fixált készítményein hantavírus-specifikus ellenanyag-tartalmú emberi vérsavók használatával az irodalomban ismertetett módon (12).

2. Vírusok izolálása szövetkultúrán történő sorozatos ko-kultivációval Vero E6 sejtvonalon a leírt módszer szerint (12), kisemlősök tüdőszövetéből.

3. Vírus-RNS kimutatása reverz transzkripciót követő nested polimeráz láncreakcióval (RT-PCR), majd a PCR-termékek azonosítása szekvenálás révén. Az RNS izolálására a *Chomczynski* által leírt egy lépéses módszert használtuk (3), míg a nested PCR-t *Schärninghausen* által leírt primerekkel és módszerrel végeztük (21), a szerológiai vizsgálattal pozitívnak bizonyult kisemlősök közül 20 egyed különböző szerveiből. A PCR-termékek szekvenálását megelőző klónozáshoz TOPO TA Cloning® (Invitrogen®) kitet használtunk, a gyártó leírása szerint. A szekvenálást *Sanger* módszere alapján ALF automata DNS-szekvenáló készülékkel, a gyártó leírása szerint használt „AutoRead™ Sequencing Kit”-tel végeztük (20). A szekvenciákat a GeneBank-ban található szekvenciákkal a FASTA (18) program segítségével hasonlítottuk össze.

Eredmények

A hantavírus-specifikus ellenanyagokat az 1992 és 2000 között diagnosztikai célból beküldött 831 beteg 1405 vérsavójában vizsgáltuk. Az eredményeket az 1. ábra összegezve mutatja be. Szeropozitivitás alatt



1. ábra: Az 1992–2000 között vizsgált betegek szerológiai eredményei (831 beteg, 1405 savómintá) Szeropozitívként az IIF vizsgálatokkal, és részecske agglutinációs vizsgálattal (HDPa) pozitívnak bizonyult betegeket tüntettük fel

az értendő, hogy a nemzetközi irodalomban arany standardnak tartott IIF vizsgálatokkal, valamint részecskeagglutinációs vizsgálattal (HDPa) pozitív eredményt kaptunk, és a hantavírus-fertőzésre jellemző klinikai kép alapján is valószínűsíthető ezeknél a betegeknél (összesen 235) a kóroki összefüggés. Kiegészítő vizsgálatként ELISA-módszerrel 1999-ben 79 beteg 92 savómintájából (7), 2000-ben 13 beteg 20 savó- és 1 liquormintájából kíséreltük meg az ellenanyagok kimutatását. Szeropozitív betegek vizsgálatainak ELISA-módszerrel kapott eredményeit összefoglalóan a 2. táblázat mutatja. Az ELISA-kitekkel a hantavírus-fertőzések nagy hányada negatívnak bizonyult a hazai beteganyag vizsgálatánál. Ugyanakkor a másik két szerológiai módszerrel negatív minták egyetlen esetben sem adtak pozitív eredményt az ELISA-vizsgálatokban. Az 1998–2000 közötti szeropozitív betegek korcsoportok és nemek szerinti megoszlását a 2. ábra, az esetek területi előfordulását a 3. ábra demonstrálja.

A szeroepidemiológiai vizsgálatok lehetőséget nyújtottak az egészséges lakosság hantavírus-specifikus ellenanyag-hordozásának megállapítására. A vizsgálatok a 20 év fölötti korosztályok 2257 begyűjtött vérmintájának felhasználásával történtek (25). A vizsgálatok eredményeit tájegységenként a 4. ábrán mutatjuk be. A HDPa pozitívnak mutatkozott savóminták közül 158 minta IIF-val történő kiegészítő vizsgálatára volt lehetőség az eredmény további megerősítése céljából. Összeségében a pozitív eredmények 61,4%-a volt megerősíthető IIF módszerrel. A két módszer együttes kritikai alkalmazásával a lakosság ellenanyag-hordozása átlag 10%-ra tehető. A savók nagyobb része HTN és SEO vírus antigénnel reagált, kisebb hányada mutatott pozitív reakciót PUU-val.

A természeti góccok hazai előfordulásának kutatása és a kisemlős-populáció vizsgálata a hantavírusok ökológiai szerepének tisztázására 1997-ben kezdő-

2. táblázat: Betegek szeropozitív savómintáinak vizsgálata ELISA-módszerrel (kittel)

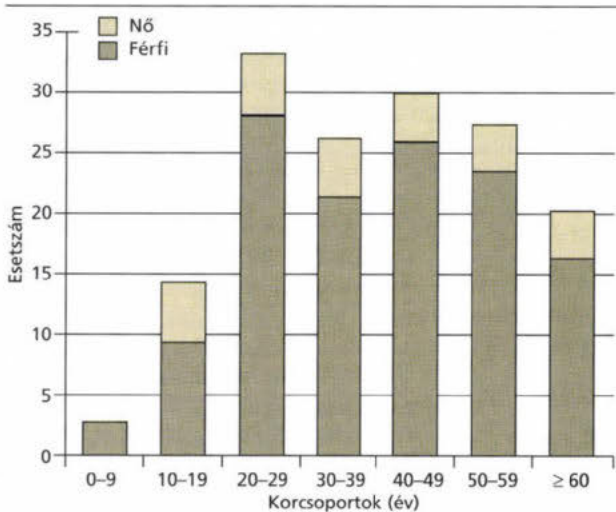
Vizsgált szeropozitív savóminták/betegek száma	ELISA eredmények				
	pozitív savóminták/betegek szerotípusonként			negatív savóminták/betegek	kétes savóminták/betegek
	Hantaan	Puumala	Mindkettő		
58/48	9/7	6/5	7/7	32/25*	4/4

[§] A szeropozitivitást indirekt immunfluoreszcens és részecskeagglutinációs (HDPa) módszerrel állapították meg

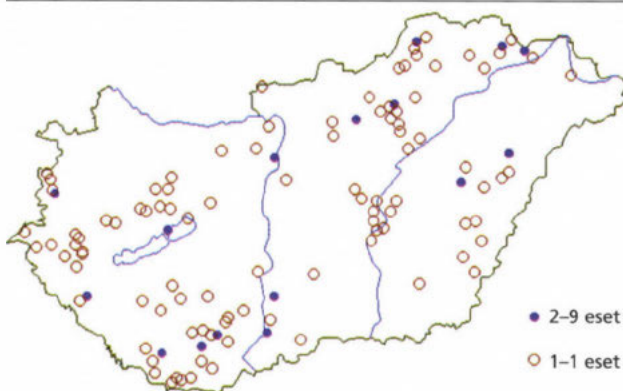
* Ezeknek a betegeknek további hat savómintája volt szeropozitív, melyek nem kerültek ELISA-vizsgálatra

3. táblázat: A 2000 nyarán csapdázott kisemlősök szerológiai eredményei fajonként a részecskeagglutinációs vizsgálatok reakcióerősége szerint

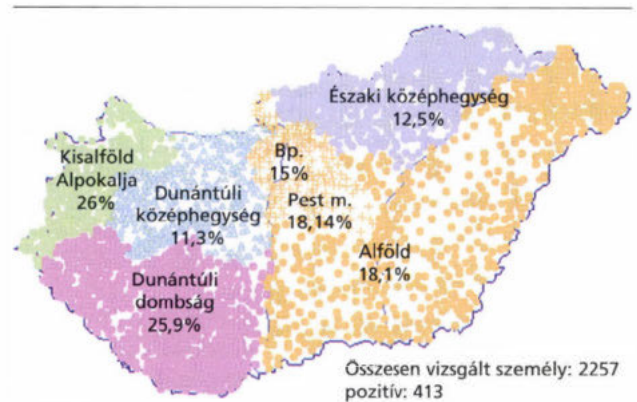
Faj	Negatív	+	++	+++	++++	Összesen
<i>Apodemus spp.</i> (erdei egerek)	145	60	47	11		274
<i>Apodemus agrarius</i> (pirókegér)	18	18	18	5	19	78
<i>Micromys minutus</i> (törpeegér)	1					1
<i>Clethrionomys glareolus</i> (erdei pocok)	132	45	35	21	13	246
<i>Pitymys subterraneus</i> (földi pocok)	3	3	3		1	10
<i>Microtus arvalis</i> (mezei pocok)		2				2
<i>Glis glis</i> (nagy pele)			1			1
<i>Sorex araneus</i> (erdei cickány)			1	2	2	5
<i>Neomys anomalus</i> (Miller vizicickánya)					2	2



2. ábra: A pozitív esetek kor és nem szerinti megoszlása 1998–2000 között



3. ábra: Hantavírus szeropozitív betegek földrajzi megoszlása (1998–2000)



4. ábra: Hantavírus szeropozitivitás tájegységenként. Szeroepidemiológiai vizsgálat 1999–2000

A százalékos értékek a tájegységen belül vizsgált összes személy részecske agglutinációs módszerrel kimutatott szeropozitivitási arányát jelzik

dött meg a rágcsálók csapdába fogásával, a vírusok ellen keletkezett specifikus ellenanyagok, és a vírusok előfordulásának vizsgálatával (8, 19). Elevenen fogó csapdákkal 1760 kisemlőst gyűjtöttünk, zömében Zala megyében és a vele határos Somogy megyei területeken. Az összes begyűjtött állat százalékos részaránya megyénként: Zala 73%, Somogy 12,5%, Nógrád 7%, Győr-Moson-Sopron 3,6%, Heves 1,8%, Pest 1,4% és Budapest 0,7%.

A szerológiai vizsgálatok alapján a hantavírusok jelenlétére az összes gyűjtési helyen következtetni lehet. A 2000-ben gyűjtött és egységesen HDPa-módszerrel vizsgált állatok szerológiai eredményeinek reakcióerőséget és fajok szerinti megoszlását a 3. táblázat mutatja. A leggyakoribb fajok (*Apodemus spp.*, *Apodemus agrarius*, *Clethrionomys glareolus*) mellett más fajok is szeropozitívnak bizonyultak

(*Pitymys subterraneus*, *Glis glis*, *Sorex araneus*). IIF-módszerrel PUU és DOB antigént használva a négy kereszt erősségű reakciót adó savóminták 87%-ánál, három keresztetek 38%-ánál, míg két keresztetek 13,6%-ánál erősíthető meg az agglutinációval kapott eredmény. Ezek alapján a vizsgált állatok körében a hazánkban emberi megbetegedést okozó hantavírusokkal fertőzöttek aránya 7,25%-ra becsülhető. A kismellősek eddig megvizsgált 164 lépnyomatából 29-ben volt sikeres IIF-vizsgálattal a vírusantigén kimutatása.

Eddig 4 rágcsáló szerveiből azonosítottunk hantavírus-specifikus nukleinsav-szekvenciákat (19, 25). A két erdei pocokból (*Clethrionomys glareolus*) származó nukleinsavszakaszok más PUU vírusokkal, míg a pirókegérből (*Apodemus agrarius*) és a sárganyakú erdei egérből (*Apodemus flavicollis*) származó szekvenciák a DOB vírussal mutattak hasonlóságot. Az első két hazai hantavírus törzset 1998-ban izolálták befogott rágcsálók tüdejéből (8).

Megbeszélés

1999-ben és 2000-ben – két esztendő alatt – több hantavírus-fertőzés által okozott emberi megbetegedést diagnosztizáltak Magyarországon, mint amennyit a megelőző 6 évben, ami sok laboratóriumon kívüli tényező (kötelező vizsgálat bevezetése, az orvosi figyelem felélenkülése, rágcsálók egyedszámának növekedése, árvíz) mellett az addig nem kapható SEO antigén használatának bevezetésére és a vizsgálatok több módszerrel történő kiterjedtebb végzésére is visszavezethető. Ugyanakkor valószínű, hogy a felismert és diagnosztizált esetek száma még mindig kisebb a valóságban előforduló megbetegedések számánál. A humán diagnosztikában használt szerológiai vizsgálatok eredményeinek interpretálása nagy óvatosságot igényel, különösen olyan földrajzi területeken, ahol több típus cirkulál, így hazánkban is. A kereskedelmi forgalomban kapható reagensok közül az IF vizsgálatra szolgáló kit segítségével az IgM osztályú ellenanyagok nem mutathatók ki külön, és maga az antigén sem a Magyarországon cirkuláló hantavírusokból készült. További probléma, hogy a gyártó az antigént tartalmazó tárgylemezek csomagolóanyagán (és csak ott!) a „nem diagnosztikai használatra” feliratot alkalmazta, ezért a dolgozatban a verifikálás szót következetesen kerültük. A legutóbbi időben ezt a feliratot már nem szerepeltetik.

A Hantadia kit segítségével irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint a többi hantavírus típusal kiváltott ellenanyagok is kimutathatók. Szenzitivitását 100%-osnak találták, míg specifitása 421 leptospirosisra gyanús beteg savómintáját vizsgálva 97,1%-osnak bizonyult (4). Az általunk kapott eredményeket az is magyarázhatja, hogy Magyarországon többféle hantavírus cirkulál, közöttük olyan is, mely nem humán patogén, mint pl. a *Tula vírus*. A Hantadia kit előnye, hogy a reakció gyorsan és egy-

szerűen kivitelezhető, valamint nem igényel második ellenanyagot, így segítségével elméletileg bármely fajban képződött ellenanyag kimutatható. Diagnosztikai szempontból hátránya, hogy az IgG és IgM ellenanyagok nem különíthetők el a tesztben.

A kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-készletben a reakció nagy specifitást mutat, különösen IgM típusú ellenanyagok esetén. Érzékenység tekintetében elmarad a másik két reakciótól, még olyan földrajzi területeken is, ahol a kit alapjául szolgáló vírusokhoz antigenitás tekintetében közelebb álló hantavírusok cirkulálnak. Az eredményeket a kitben alkalmazott mesterségesen termelt csonkított rekombináns fehérje antigén specifitásbeli különbözősége (eltérő immunológiai tulajdonságai) magyarázhatja a Magyarországon domináns szerepet játszó konkrét törzsek immunológiai tulajdonságaival szemben. Irodalmi adatok is azt támasztják alá, hogy az adott területen cirkuláló vírusból készített ELISA antigén a legmegfelelőbb mind a diagnosztika, mind a szeroepidemiológiai szűrés céljaira (4, 24). Tapasztalataink alapján a Magyarországon hozzáférhető import ELISA-készlet használata diagnosztikus célra nem bizonyult megfelelőnek. Az ismertetett metodikai korlátok miatt volt szükség több módszer párhuzamos használatára, azért is, mert a perdöntőnek tartott vírusneutralizáció elvégzésére ma még nem nyílik lehetőség a rendeletekben előírt infrastruktúra hiányában. A többféle módszerrel párhuzamosan végzett szerológiai vizsgálatok idő-, költség- és munkaigényesek. A megoldást a rutin PCR-vizsgálatok bevezetése hozhatja meg, melynek révén pontosan tisztázni lehetne, hogy milyen hantavírusok okoznak megbetegedéseket hazánkban, valamint a PCR-termékek alapul szolgálhatnak egy molekuláris biológiai módszerekkel előállított hazai diagnosztikumnak. A hatékonyabb laboratóriumi diagnosztikai munka feltételeinek kialakítása azért is fontos, mert nemzetközi tapasztalatok mutatják, hogy a betegek halálozási aránya nagyon csökken akkor, ha az orvosok jól ismerik ezt a fertőzési formát és kórképet.

Mindezen korlátozások figyelembevételével a hazai laboratóriumi munka arany standardja az IIF módszer volt. A diagnosztikai munka eredményeként 235 beteg esetében volt a hantavírusok etiológiai szerepe megállapítható. Az eredmények alapján a betegség elsősorban az aktív munkaképes korosztályt (20–60 éves) érinti.

A humán esetek területi eloszlása a domborzat jellemzőivel, illetve az erdős területek sávos elhelyezkedésével mutat korrelációt, ami a betegség kockázatbecsléséhez nyújthat a jövőben jelentős segítséget.

A szeroepidemiológiai felmérés eredménye azt mutatja, hogy a hantavírusok az egész ország területén, egyenetlen megoszlásban fordulnak elő. Az átvesztelttség magasabbnak bizonyult a korábbi adatok alapján becsülnél. Területi megoszlás tekintetében helyenként komoly eltérés volt tapasztalható a beteganyaggal való összehasonlításakor. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy még mindig vannak olyan területek, ahol a megbetegedésre nem gondolnak és

így a betegek anyagai nem kerülnek vizsgálatra. A hantavírusok epidemiológiai viselkedésével egybevág, hogy a fiatal felnőttek átfertőzöttsége a magasabb, ami a nagyobb életkori aktivitással jól magyarázható.

Magyarországon a dolgozat megjelenéséig két patogén hantavírus speciesbe tartozó vírus cirkulációját sikerült igazolni. A *Puumala* vírus, melynek elsődleges hordozója az erdei pocok, genetikailag a környező országokban már izolált, vagy hasonló módszerekkel azonosított vírusokkal mutatta a legnagyobb hasonlóságot. A földrajzi távolság növekedésével a genetikai különbség a vírusok között arányosan növekedett. A Magyarországon kimutatott Dobrava-Belgrade vírusok szintén beilleszkedtek a Magyarország földrajzi környezetében található DOB vírusok alkotta genetikai csoportba. Újdonság, hogy a kimutatott két DOB vírus két eltérő egérfajból származott, az irodalom is csak a legutóbbi időben számolt be ilyen adatokról (1). Az egymástól 5 kilométeres távolságban fogott két állat közül az egyik pirokéger (*Apodemus agrarius*), a másik sárganyakú erdei egér (*Apodemus flavicollis*) volt. Az általunk pirokégerből izolált vírusnukleinsav a Taszáron fogott pirokégekből szekvenált vírusokkal (21) mutatta a legnagyobb hasonlóságot. A területi értelemben is közeli helyen megfogott sárganyakú erdei egérből elkülönített vírusnukleinsav nagyobb genetikai eltérést mutatott és elkülönült a pirokégekből kimutatott vírusoktól, de ez a genetikai különbség nem volt akkora, hogy más európai Dobrava vírusoktól eltérő ágat képviseljen. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy Magyarországon a Dobrava vírust a természetben nem csak egy rágszáló faj tartja fenn. Mivel a pirokéger és a sárganyakú erdei egér élőhely-preferenciája eltérő, így a Dobrava vírus feltételezhető elterjedtsége nem csak erdőszűrt területekhez kötődik, ezért a jövőben a kutatásokat ki kell terjeszteni az Alföld térségére. Ezt az elképzelést jól alátámasztják az emberi (szerológiai) vizsgálatok eredményei is. Fontos kiemelni, hogy a csapdázások során az egérfélék nagyobb gyakoriságot mutattak, mint a pocokfajok (3. táblázat). Ezek az adatok is alátámasztják a diagnosztikai és a szeroepidemiológiai tapasztalatokat, hogy az egérfélék által terjesztett DOB típusú humán megbetegedések gyakorisága nagyobbak becsülhető Magyarországon, mint a pocokfélék által terjesztett PUU vírusé.

Az eredmények rámutatnak arra is, hogy az olyan virális zoonózisok, mint a hantavírus-fertőzések kutatása csak komplex megközelítésben, orvosi- biológiai és virológiai kutatások együttes erőfeszítéseivel vezethetnek újabb eredményekre.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak mindazoknak, akik a jelen eredmények létrejöttét közreműködésükkel segítették, a szeroepidemiológiai vizsgálatok sávmintáinak tervezett, igényes begyűjtésével (ÁNTSZ-hálózat dolgozói), vagy a mindennapos rutin diagnosztikai munka lépéseivel az elmúlt évek alatt. Mégis, külön, név szerint említést érdemel *prof. dr. Dömök István*, aki a hantavírus-kutatás szárnyra bocsátásában segített, *prof. dr. Terry Yates*, aki a vírusökológiai és a nukleinsav-analitikai labo-

ratóriumi vizsgálatok egy részének amerikai kivitelezéséhez biztosított lehetőséget. Köszönet illeti a Zalai Erdészeti Szolgálatot a kismélsők csapdázásában nyújtott sokirányú technikai segítségért és személy szerint Kaposi Magdolna és Juhász Borbála szakasszisztenseket a vizsgálatok technikai kivitelezésében tanúsított sokéves, türelmes együttműködéséért.

A végzett munka részben az ETT 1998–1999. pályázaton (nyilvántartási szám: 144/98) elnyert 460 ezer Ft és a II. OKTKP-n (020837-01/2000 azonosítószámú) elnyert 1 millió Ft támogatás, valamint az országos szeroepidemiológiai vizsgálatra 1999-ben az Egészségügyi Minisztérium által biztosított fedezet segítségével valósulhatott meg.

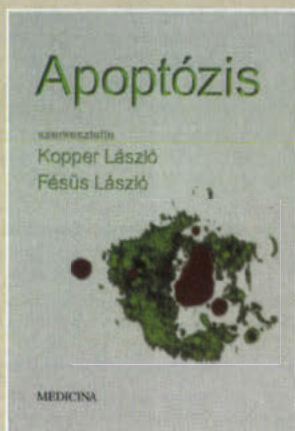
IRODALOM: 1. Avsic-Zupanc, T., Nemirov, K., Petrovec, M. és mtsai: Genetic analysis of wild-type Dobrava hantavirus in Slovenia: co-existence of two distinct genetic lineages within the same natural focus. *J. Gen. Virol.*, 2000, 81, 1747-1755. – 2. Avsic-Zupanc, T., Petrovec, M., Furlan, P. és mtsai: Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia - a 10-year survey. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28: 860-865. – 3. Chomczynski, P., Sacchi, N.: Single step method of RNA isolation by acid guanidium-thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 1987, 162, 156-159. – 4. Clement, J., McKenna, P., Groen, J. és mtsai: Epidemiology and laboratory diagnosis of hantavirus (HTV) infections. *Acta Clin. Belg.*, 1995, 50, 9-19. – 5. Faludi, G., Ferenczi, E.: Serologically verified hantavirus infections in Hungary. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1995, 42, 419-426. – 6. Faludi G.: Hazai laboratoriumi vizsgálattal igazolt sporadikus Hantavirus-fertőzések. Egészségtudomány, 1992, 36, 26-31. – 7. Ferenczi E., Szekeres J., Mezey I. és mtsai: Hantavirus fertőzések diagnosztikájának aktuális kérdései. Magyar Infektológiai Társaság 28. Kongresszusa, Budapest, 2000. október 12–14. (Összefoglaló megjelent: *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2000*, 7 (Suppl 1), 11. – 8. Ferenczi, E., Rácz, G., Faludi, G. és mtsai: The first hantavirus isolates in Hungary. P. 294 XIth International Congress of Virology, 9-13 August 1999, Sydney, Australia. – 9. Huggins, J. W., Hsiang, C. M., Cosgriff, T. M. és mtsai: Prospective, double-blind, concurrent, placebo controlled trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.*, 1991, 164, 1119-1127. – 10. Kanerva, M., Mustonen, J., Vaheiri, A.: Pathogenesis of puumala and other hantavirus infections. *Rev. Med. Virol.*, 1998, 8, 67-86. – 11. Lee, H. W., Calisher, Ch., Schmaljohn, C. (szerk.): Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. 1999. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses) Asan Institute for Life Sciences, Seoul. – 12. Lee, H. W., Dalrymple, J. M. (szerk.): Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. 1989. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hemorrhagic fever with renal syndrome) Institute for Viral Diseases, Korea University. – 13. Linderholm, M., Ahlm, C., Settergren, B. és mtsai: Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.*, 1996, 173, 38-43. – 14. McClain, D. J., Summers, P. L., Harrison, S. A. és mtsai: Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. *J. Med. Virol.*, 2000, 60, 77-85. – 15. Nemes Zs., Péterfi Z.: Együttes leptospira- és hantavírus-fertőzés ugyanabban a betegben. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 499-502. – 16. Padula, P. J., Edelstein, A., Miguel, S. D. és mtsai: Epidemic outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Molecular evidence of person to person transmission of Andes virus. *Medicina (B Aires)*, 1998, 58 (Suppl 1), 27-36. – 17. Papa, A., Johnson, A. M., Stockton, P. C. és mtsai: Retrospective serological and genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece. *J. Med. Virol.*, 1998, 55, 321-7. – 18. Pearson, W. R.: Rapid and sensitive sequence comparison with FASTP and FASTA. *Methods in Enzymology.*, 1990, 183, 63-98. – 19. Rácz, G., Ferenczi, E., Faludi, G. és mtsai: Surveying distribution of different types of Hantavirus in Hungary: A preliminary assessment. P 133. In: Proceedings of the 4th International Conference on HFRS and Hantaviruses; 1998 Mar 5-7; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA). – 20. Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A. R.: DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA, 1977, 74, 5463-5467. – 21. Schürninghausen, J. J., Meyer, H., Pfeffer, M., és mtsai: Genetic evidence of Dobrava virus in Apodemus agrarius in Hungary. Emerg. Inf. Dis., 1999, 5, 468-470. – 22. Schmaljohn, C. S., Nichol, S. T. (szerk.): Hantaviruses. Curr Top Microbiol Immunol., 2001, 256, 1-14. – 23. Schmaljohn, C. S.: Molecular Biology of Hantaviruses. In The Bunyaviridae. Szerk.: Elliott, R. M. Plenum Press. New York, 1996. – 24. Sjolander, K. B., Lundkvist, A.: Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses. J. Virol. Methods., 1999, 80, 137-143. – 25. Szekeres J.: Hantavírusok magyarországi előfordulásának vizsgálata. Diplomamunka. Eötvös Lóránd Tudományegyetem Természettudományi Kar Mikrobiológiai Tanszék. 2000. május. – 26. Takenaka, A., Gibbs, C. J. J. R., Gajdusek, D. C.: Antiviral

neutralizing antibody to Hantaan virus as determined by plaque reduction technique. Arch. Virol., 1985, 84, 197-206. – 27. Trenčsényi, T., Keleti, B.: Clinical aspects and epidemiology of Haemorrhagic fever with renal syndrome. Analysis of the clinical and epidemiological experience in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971. – 28. Yanagihara, R., Silverman, D. J.: Experimental infection of human vascular endothelial cells by pathogenic and non-pathogenic hantaviruses. Arch. Virol., 1990, 111, 281-286.

(Ferenczi Emőke dr., Budapest, Gyáli út 2-6. 1097
e-mail: ferenczi.oek@antsz.gov.hu)

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 kaszpázkaszkádig 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 vállalkoz-

hatnak, 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

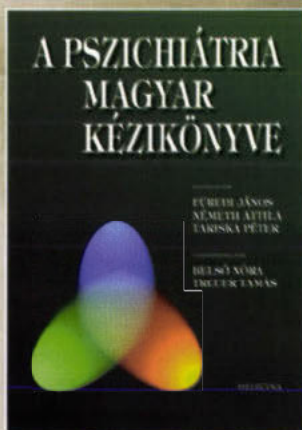
A pszichiátria magyar kézikönyve

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 nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizgára 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



Antioxidánsok és érbetegségek

Matkovics András dr.

Gyógy-ITT Bt., Felnőtt Háziorvosi Rendelő (vezető: Matkovics András dr.)

Az atherosclerosis patogenezisének új ismeretei olyan folyamatokat tártak fel, amelyek az érfalat a szabad gyökök felszabadulása révén károsítják és abban gyulladást okoznak. Ennek előrehaladása szintén a szabad gyökökkel függ össze: a lipidek oxidálódnak, a simaizomsejtek és monocyták aktiválódnak, az endothelsejtekben apoptózis és necrosis indul meg. Az érfal megvastagodik, plakkok képződnek. A fenti mechanizmusok gyógyszeresen több ponton is gátlhatóak. A közlemény ismerteti a megfigyeléses tanulmányokat és a prevenciós vizsgálatokat. Összegzi az E-vitamin, az angiotenzinkonvertáz enzim gátlók, az angiotenzin (1. típusú) receptor gátlók, a kalciumcsatorna-blokkolók és a statinkezelés alkalmazásával elért eredményeket. Ajánlásokat sorol fel az egészséges népesség antioxidáns ellátására. Felsorolja az eddigi kezelésekkal a plakkok regressziójában elért eredményeket, amelyek alapján az atherosclerosis már gyógyítható betegséggé tekinthető.

Kulcsszavak: antioxidáns, atherosclerosis, reaktív szabad gyök, cardiovascularis betegség

Antioxidants and vascular diseases. Recent data on the pathogenesis of atherosclerosis have revealed various mechanisms damaging the vessel wall by the reactive oxidative substances, mainly by the oxidised LDL, which lead to an inflammation process, resulting in the thickening of the arterial wall and atherosclerotic plaque formation. In these events the oxidative free radicals exert a lot of harmful effects: by the further oxidation of lipids, activation of smooth cells and macrophages, inducing apoptosis and necrosis of endothelial cells. These mechanisms can be blocked by some drugs at several points as listed in the paper. The results of observational studies and clinical trials by vitamin E, angiotensin convertase enzyme inhibitors, angiotensin type-1 receptor blockers, calcium channel blockers and statin treatment are reviewed and evaluated. Possibilities of appropriate antioxidant substitution modes are put forward. Achievements in the regression of atherosclerotic plaques are discussed, since these therapeutic modalities render atherosclerosis a treatable disease.

Key words: antioxidant, atherosclerosis, cardiovascular disease, reactive oxidative substances

Már a szabadgyök (SZGY-) kutatás első éveiben ismertté vált, hogy a SZGY-ök nagy szerepet játszanak az atherosclerosis (AS), a daganatok, a fejlődési rendellenességek és az öregedés kialakulásában (16, 46), továbbá, hogy környezetünkben nagyságrendileg megnőtt a SZGY-ök mennyisége. Ráadásul az emberek zöldség- és gyümölcsfogyasztása csekély, ezért antioxidáns (AO)- védettségük is hiányos. Mindez szükségessé tette az exogén AO-bevitel növelését és lehetőséget adott a SZGY-ártalom okozta betegségek kivédésére is. A témakörben számtalan vizsgálat indult meg.

Az AS megelőzése céljából elsőként E-vitamint alkalmaztak, egymagában, vagy más, AO vitaminokkal kombinálva. Az eredmények azonban elmaradtak a

Rövidítések: ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; AO = antioxidáns; AS = atherosclerosis; AT₁ = 1. típusú angiotenzin receptor; CMV = cytomegalovírus; CVD = cardiovascularis betegség; DNS = dezoxiribonukleinsav; HMG-Co A = 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A; IMT = intima-media vastagság (intimal-medial thickness); LDL = kis fajsúlyú lipoprotein (low density lipoprotein); MR = mágneses rezonancia; PTCA = percutan transluminális coronaria angioplastica; PUFA = többszörösen telítetlen zsírsav; SZGY = szabad gyök; UH = ultrahang

várakozástól (5, 7, 14, 18, 22, 26, 44). A továbbiakban olyan gyógyszereket találtak, amelyekkel az AS progressiója fékezhető és amelyeknek AO hatásuk is van. Jelen közlemény áttekinti ezeket, továbbá vázolja az AS megelőzésének és gyógyításának mai lehetőségeit.

Újabban felismert szabadgyökforrások és az antioxidáns ellátás

Az eddig ismert SZGY-források: környezetszennyezés (pl. égéstermékek, xenobiotikumok), dohányzás, alkohol, zsírok, sugárzások stb. (15, 16, 19, 28, 29, 46) mellett fény derült egy sor endogén, sőt fiziológias anyag: leptin (4), angiotenzin-II, endothelin (31), catecholaminok, homocisztein (11) szabadgyök-ártalmat okozó szerepére is. Kimutatták a SZGY-k keletkezését idült periapicalis granulómában (30), asthma bronchiale eosinophil sejteiben, ischaemia-reperfusio során (15) stb.

Az *antioxidánsok* szabadgyökfogó molekulák, és rendkívül különböző kémiai és farmakológiai tulaj-

donságokkal rendelkeznek. Lehetnek lipofilek és vízben oldódók. Szöveti eloszlásuk és az egyes SZGY-ökkel szembeni affinitásuk is más és más (16, 29, 46), ezért *egyetlen* AO alkalmazását *nem* értelmezhetjük *általában vett antioxidánskezelésnek*.

Számos gyógyszer AO hatását is kimutatták. Ezek közül érrendszeri vonatkozásban a carvedilol, dipyrídamol, probucol, trimetazidin, a „statinok”, az ω -3 zsírsavak (pl. halolaj) és a lipofil Ca-antagonisták jelentősek. A fűszer- és gyógynövények túlnyomó többsége is AO hatású, főleg flavonoidtartalmuk révén (2, 15).

A SZGY-ök „hatástalanítása” biokémiai láncreakciók sorozatán keresztül zajlik, miután a szabad gyököt befogó AO maga is szabad gyökké válik, csak gyengébb potenciállal. Amennyiben a láncreakció feltételei nincsenek meg (például: egy AO-ból túl nagy adagot adunk), az AO-ok prooxidánsá válnak (29, 46). Ez már gyakorlatilag minden AO esetben kísérleti bizonyítást nyert.

Epidemiológiai adatok az antioxidánsok és az érbetegségek összefüggéséről

A populációs szintű epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen kimutatták, hogy a nagyobb mértékű zöldség- és gyümölcsfogyasztás kisebb cardiovascularis (CVD) morbiditással és magasabb átlagos életkorral jár együtt. Alacsony étrendi AO-bevitel mellett gyakoribb a CVD (13, 14, 22, 26, 44, 46).

A prospektív követéses vizsgálatok, nagyszámú csoportokon (22, 26, 44) egyértelmű összefüggést igazoltak a nagyobb zöldség- és gyümölcsfogyasztás és a CVD előfordulásának csökkenése között. Stampfer és mtsai (39), 88 000 nő, Rimm és munkacsoportja (35) 40 000 férfi nyolcéves követése során azt találták, hogy az ételeikkel és táplálékkiegészítők formájában több E-vitamint fogyasztók között kisebb a CVD okozta morbiditás. Ez arányos az E-vitamin-bevitel időtartamával és mértékével: a legtöbb E-vitamint fogyasztó csoportban elérte a 40%-os rizikócsökkenést (35). A WHO 12, különböző európai népességben végzett vizsgálata is jelentősen csökkent CVD-morbiditást talált az E- és C-vitaminnal bőven ellátott csoportokban (44). AS-mentes idős egyénekben a szérumban magasabb E-vitamin-szinteket találtak (5). A védőhatás feltehetőleg nem egyetlen, hanem több AO mikro-nutriens együttes fogyasztásának eredménye (13, 14, 22, 29, 44, 46), de még nem tudjuk biztosan, hogy azt milyen tápanyag-alkotórészek adják (13). Legfontosabbnak az E- és C-vitamint tartják (5, 13, 14, 44), de a karotinoidok, a flavonoidok (12, 13, 29, 44, 45) és a folsav szerepe is jelentős (11, 13).

A flavonoidok, rendkívüli kémiai sokféleségük révén, számos receptorhoz kötődhetnek (37) a szervezetben és többféle SZGY-fajtával is reagálni képesek (12, 14, 28, 29, 44). A zöldségekben és gyümölcsökben lévő folsav fontos szerepet játszik a CVD előfordulási gyakoriságának csökkentésében (13, 14, 35).

Ez – amint a B₆-vitamin hatása is, – feltehetően a homocisztein-anyagcserén át érvényesül (11, 13). A fokhagymában lévő S-allil-cisztein is erősen gátolja a lipidperoxidációt, és csökkenti az oxidatív károsodás mértékét az érfal sejtjeiben.

A vörösbort és az atherosclerosis

A „francia paradoxon” megismerése után úgy tűnt, hogy a vörösbort fogyasztása jelentős védelmet ad az AS, sőt a daganatok kifejlődésével szemben is, de kérdéses volt az „elfogyasztandó” adag mennyisége, mert a borban lévő alkohol prooxidáns, és oxidatív károsodást okoz. Alkoholmentessé tett vörösbort javítja az endothelfunkciót, míg a természetes vörösbort nem (12). Az eredmények ellentmondások. Goldberg és mtsai 60 prospektív tanulmány metaanalízise alapján sem tudtak egyértelmű véleményt alkotni (19), de valószínű, hogy a mérsékelt vörösbortfogyasztás (1–2 egység ital naponta, ami 12–24 g alkohol tartalmaz) csökkenti a CVD előfordulásának gyakoriságát (18, 28, 29).

A vörösbort polifenoljai és flavonoidjai kötődnek a lipoproteinekhez, és védik azokat az oxidációtól, sőt thrombocytá-aggregációt gátló hatásuk is van. Közülük a resveratrol AO-aktivitása többszörösen meghaladja az E-vitaminét (28), de a kedvező hatást a nagyobb mennyiségű alkohol prooxidáns hatása már elfedi. Ez a lipidperoxidáció fokozódásában is kimutatható. Kérdésesnek tartják, hogy a vörösbort előnyös hatásait nem lehetne-e más italokkal elérni, hiszen pl. a rózsaszínű grapefruitlé endothelvédő hatását kísérletileg is igazolták (12).

A tea

Régi epidemiológiai megfigyelések mutattak arra, hogy a teafogyasztás csökkenti a CVD kockázatát. Ezeket az újabb vizsgálatok igazolták is. A hatásnak több mechanizmusa is van. A teaflavonoidok gátolják a lipidperoxidációt, helyreállítják a CVD-ben károsodott endothelfunkciót (12, 28, 46) és segítik az oxidált koenzim-Q10, C-és E-vitamin regenerálódását is. A lipidperoxidáció teljes megállításához azonban naponta 20 csésze teát kellene meginnunk (29), ami a polifenoltartalmat tekintve sem egyértelműen előnyös (37).

A mediterrán diéta és halfogyasztás

Csökkent CVD- és daganatmorbiditással, magasabb átlagos életkorral jár. Ezt a bőséges friss zöldség, fűszer-, gyümölcs- és olívaolaj-fogyasztás magas AO-tartalmával magyarázzák (13, 22, 44). Az ω -3-zsírsavak jelentős hatása a CVD, a szívinfarktus és a hirtelen halál megelőzésében a grönlandi eszkimók rendkívül alacsony CVD-mortalitásának okait kutatva derült ki. Az eikozapentaénsavban és dokozahexaénsavban gazdag halolajak és az -linolénsavat tartalmazó növények fogyasztását követően antiarrhythmias, hypolipidaemiás és antithromboticus hatást mutattak ki. Érdekes viszont az, hogy heti egy-nél többszöri halfogyasztás ezt a védőhatást már nem fokozza (20). Többszörösen telítetlen zsírsavakat

(PUFA) tartalmaznak a lenmag-, a szója- és a mustármagolajok. Ezek a szervezetben peroxidálódnak és SZGY-öket termelnek, amelyek ellen az E-vitamin védelmet nyújt, de közben fel is használódik. Emiatt minden 10 gramm PUFA fogyasztásához kb.10 mg E-vitamin-többletbevitel szükséges (48).

Az atherosclerosis kialakulása

Ma már tudjuk, hogy az AS nem passzív lipidlerakódás, hanem *gyulladásos* folyamat, amely az endothel bármilyen eredetű károsodására megindulhat, és kapcsolatos az oxidált LDL bejutásával. Ez maga is SZGY, citotoxikus és gyulladáskeltő hatású (8, 10, 24, 31). A systole és diastole kapcsán („szélkazan-funkció”) és az erős turbulenciának kitett helyeken is szabad gyökök keletkeznek. Hypertóniások LDL-oxidálhatósága is fokozott (34), valószínűleg a nyíróerők következtében, az érfalból felszabaduló SZGY-ök miatt (36, 49). Az LDL-koleszterin bejutása az érfalba csak megindítója egy hosszú reakciónak. Az oxidált LDL az érfalban tovább oxidálódik, és ott újabb oxidatív károsodást hoz létre (1, 5, 31). Emiatt gyulladásos és necrosisfaktorok szabadulnak fel: monocyták és simaizomsejtek proliferációjával, fokozott kollagénpépzéssel, az endothelsejtek apo-

ptosisával és necrosisával (1, 5, 8, 10, 24). Mindezekben fontos szerepe van az *angiotenzin II-nek*, amely szintén *prooxidáns*. Az érfalban szuperoxid-, peroxid- és hidroxilionokat termel (8, 10, 24, 31), ezért az AS előrehaladásában kulcsszerepűnek tekintik. Az ACE-gátlókkal kísérletesen is csökkenthető a SZGY-ök mennyisége az érfalban (31). Védő hatásúak a lipidek, a fehérjék és a glutation oxidációjával szeben is (27, 31). Tehát az AS keletkezésében sokszoros és *többlépcsős OS-ártalom* kórokozó szerepe érvényesül.

Fokozhatja még az atherogenezist a *Chlamydia* jelenléte is. Ez növeli a lipidperoxidációt (29) és aktiválja a macrophagokat is, mint a többi, AS kifejlődésében szerepet játszó infekció: herpesvírus, CMV stb. vírusok, idült gingivitis, periapicalis granuloma (30).

Az érfal átépül, megvastagodik, plakkok képződnek, amelyek felszínén számos aktivált macrophag foglalja el az endothelsejtek helyét (8, 10, 24). A lumen beszűkül, de az ér elzáródását nem a stenosis fokozódása, hanem a plakkok rupturája következtében kialakult thrombus okozza. A fenti mehanizmus arteriovenosus shunt vagy stent belsejében is kialakulhat a felkúszó macrophagok, aktivált simaizomsejtek és fehérvérsejtek révén. Ma már sokan a mitralis billentyű kalcifikálódását is az AS-folyamat indikátorának tekintik.

Minél lipiddúsabb a plakk, annál könnyebben rupturál (1, 8, 10, 27). A „statinok” és a lipofil Ca-

1. táblázat: Az atherosclerosis kiváltó tényezői

Ok	Mechanizmus
Hypertonia	Endotheldiszfunkció és -laesio Biomechanikai stressz; nyíróerők – SZGY-képződés Endothelin, angiotenzin-túltermelés
Hyperlipidaemiák Hypercholesterinaemia Dyslipidaemiák Obesitas Metabolikus X -szindróma	Sok (oxidált) LDL Lipoprotein-A; remnant lipoproteinek Triglicerid- és szabad zsírsav szaporulat Leptintöbblet; kevés HDL
Hyperfibrinogenaemia, Hypercoagulációs állapotok	Thrombocytá-mitogének aktiválása, az érfal LDL-kötő-képességének fokozása, simaizom-proliferáció és migráció növelése
Dohányzás	Fokozott lipidperoxidáció Oxidatív ártalom az érfalban Vasoconstrictio, ischaemia – SZGY-ök keletkezése
Hyperhomocysteinaemia a) congenitalis, b) B ₆ - és c) folsavhiány d) 2-es típusú diabetes mellitus Általános oxidatív stressz Súlyos, kritikus állapotok: égések, politraumatizáció, respiratory distress-szindróma, egyes infekciók stb.)	Autooxidációkor: SZGY-ök (peroxidok, szuperoxidgyökök) képződése. Glutationperoxidáz gátlás Fokozott lipidperoxidáció Kiterjedt, SZGY által okozott endothelkárosodás
Táplálkozási eredetű AO-hiányállapot, Túlzott alkohol- és zsiradékbevitel (PUFA is)	SZGY elleni védekezés gyengesége, Oxidatív stressz-állapot Fokozott lipidperoxidáció
Öregedés	Fokozott mitochondriális SZGY-produkció Membránlipidek oxidációja, fokozott lipidperoxidáció
Diabetes mellitus (főleg a 2-es típusú) Idült veseelégtelenség	Glikációs termékek, glukotoxicitás, lipotoxicitás Nagyfokú SZGY-képződés, Fokozott lipidperoxidáció
Fertőzések, gyulladások, (Chlamydia, CMV, herpesvírusok, orális patogének, gócos gyulladások stb.) Autoimmun betegségek (SLE)	Az érfal gyulladásos reakcióinak fokozása

antagonisták csökkentik a plakk lipidtartalmát és stabilizálják azt (1, 10, 27, 32, 33), az oxidatív stresszcökkentése útján pedig gátolják az érfalban a simaizomsejtek migrációját is (1, 10, 27, 34). Javítják az endothelfunkciót (1, 5, 10, 12, 49), csökkentik az érfalban a SZGY-ök mennyiségét (1, 31). A lipofil Ca-antagonisták gátolják a monocyták és a simaizomsejtek migrációját, csökkentik a lipidperoxidációt, a metalloproteinázok aktivitását és a nukleáris kappa-B faktor keletkezését (1, 32, 42, 50). A „statinok” csökkentik az AT₁-receptor gén expresszióját is (49), így számos támadásponton gátolják a CVD kifejlődését és a plakkrupturát.

Veseelégtelenségben különösen gyors a coronaria-sclerosis progressziója; CVD- mortalitásuk az átlagnépességének 5–20-szorosa (3). Fokozzák az AS kockázatát a hyperfibrinogenaemia és a hypercoagulatiohoz vezető állapotok is (47).

Az AS keletkezéséhez vezető fontosabb tényezőket a 1. táblázat mutatja be.

A plakkok keletkezése mai ismereteink szerint igen korán, már a gyermek- és serdülőkorban megindul (41, 44/a). Ezt mutatják a koreai és vietnami háborúban elesett katonák boncleletei is, mert többségüknek már voltak coronariaplakkjai.

A plakkok kezdetben évtizedekig tünetmentesek. Fennállásukat csak nagyon érzékeny módszerekkel lehet kimutatni, mint amilyen a B-módú ultrahang, vagy a nagy feloldóképességű MR-vizsgálat (6, 42). Ez utóbbi 5–100-szor érzékenyebb a plakkok kimutatására, mint az arteriográfia (6). A plakkok dinamikus szerkezetűek, elemeik állandóan változnak (10). Ez lehetőséget nyújt a felszívódásukra is.

A plakkok stabilizációja

A puha, lipiddús plakkok könnyen denudálódnak és rupturálnak (1, 10, 27, 50). Ezek okozzák a fiatal- és középkorúak szívinfarktusainak túlnyomó többségét is. A fibrosus és lipidekben szegény plakk kevésbé reped meg. A lipofil Ca-antagonisták, statinok és egyes ACE-gátlók csökkentik a plakk lipidtartalmát (1, 6, 27, 32, 49) ami által a ruptura lehetősége is csökken. A fibrolipid plakkok az AS „néma” fázisát képezik és évtizedekig tünetmentesek maradnak. A magas LDL-szintű egyének plakkjai lipidekben gazdagok és könnyen megrepednek, míg a dohányzó nők plakkjai sokkal fibrotikusabbak és stabilabbak (10).

A kontrollált prevenció vizsgálatok

E-vitamin

A legtöbb epidemiológiai adat az E-vitamin-fogyasztás és az érbetegségek morbiditása közti összefüggést igazolja (5, 13, 14, 23, 26, 44). Ennek elméleti magyarázatát elsősorban az AO hatás, a lipidek peroxi-

dáció elleni védelme adja. Újabban kimutatták az E-vitamin thrombocytá-aggregációt gátló, valamint endothelvédő hatását (5, 23) és azt, hogy csökkenti a monocyták szuperoxid- és interleukintermelését, sőt, endothelsejtekhez való kitapadásukat is (3, 23).

Az „obszervációs tanulmányok” (26, 35, 39, 44) alapján a jó E-vitamin ellátottságnak jelentős AS-t megelőző hatása van. A szubsztitúciós („intervenciós”) vizsgálatok viszont nem hozták meg a várt eredményeket. A „CHAOS” tanulmányban (Cambridge Heart Antioxidant Study) angiográfiával igazolt CVD-betegeken (510 nap, napi 400–800 NE α -tokoferol) csak a *nem* fatális szívinfarktusok számát sikerült szignifikánsan csökkenteni (40). *Hodis* munkacsoportja (22) viszont sorozatos coronaria-angiográfiával igazolta, hogy az AO vitaminok bevétele lassítja az CVD progresszióját. A legjobb eredményt a SPACE tanulmány (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in Endstage Renal Disease) adta. Végstádiumú, veseelégtelenség miatt hemodializált, CVD-ben is szenvedő betegek körében, átlagosan 519 napos követés mellett, napi 800 IU E-vitamin adására a cardiovascularis végpontok 46%-os csökkenését észlelték a kontrollcsoporthoz képest (3).

A PPP (Primary Prevention Project) vizsgálatba olyan, 64 évnél idősebb egyéneket vontak be, akiknek legalább egy CVD-re hajlamosító kockázati tényezőjük volt (7). A napi 100 mg aspirint kapott csoport CVD-halálása a számított 1,4%-ról 0,8%-ra csökkent, míg a napi 300 mg E-vitamin hatástalan volt. Hasonlóan negatív eredményt adott a HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator) (43) és a GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) vizsgálat is: négyéves megfigyelési idő alatt, napi 300 mg E-vitamin adásával (18).

Fentieket összegezve feltehető, hogy az E-vitamin elsősorban az érbetegség *kezdeti* fázisát gátolja. A prevenciós vizsgálatok értékelése csak a „kemény végpontok” (halálozás, szívinfarktusok, érelzáródások) számának elemzésén alapult. Ezek már az AS *késői* következményei. Érfallekpezési vizsgálatokat sem végeztek, így az AS folyamat alakulása az E-vitamin adása alatt nem mérhető fel. A prevenciót már eleve későbbi korban (többnyire 50 éven felüliekben) kezdték, vagy a vizsgálatba csak olyan egyéneket vettek be, akiknek már voltak plakkjaik (7, 18). Nem igazolták (B-módú UH, MRI stb.) a vizsgálatba bevont egyének plakkmentességét, holott az atherosclerosis igen korán, már a gyermek-, ill. serdülőkorban elkezdődik (41, 44/a). Ezek a prevenciós vizsgálatok tehát *nem* is tekinthetők *primernek*. Az atherosclerosis kifejlődésének ideje *évtizedekben* mérhető, ezért *csak az igen korán kezdett prevenció lehet eredményes*.

Ezek alapján az E-vitaminnal megvalósított prevenció elsősorban a fiatalabb korban lenne indokolt, bár az új plakkok képződésének folyamata az egész életen át, szakadatlanul zajlik. Mondhatjuk tehát egy E-vitamint szedő, középkorú férfire, hogy már 10–20 évet elkésett vele, de azt is, hogy ennek a hasznát csak évtizedek múlva fogja látni.

Az E-vitamin gyökfogyó hatásakor képződött tokoferoxil gyök maga is SZGY, és rontja az E-vitaminnal elért eredményt (5, 23). Emiatt az E-vitamint C-vitaminnal vagy koenzim Q10-zel, esetleg egyéb AO-okal célszerű kombinálni. A C- + E- + A-vitamin + β -karotin kombináció két tanulmányban szerepel. Az Indian Experiment of Infarct Survival szekunder prevencióban jó eredményről, míg a „Multivitamins and Probuco Study” hatástanulmányról számolt be (44).

Az ACE-gátlók

Bár a captoprilkezelésről beszámoló, régebbi tanulmányok szerint jelentősen (23%-kal) csökkent az ischaemiás események előfordulási gyakorisága (25), mégis, az ACE-gátlók AS-prevenció hatását meggyőzően a HOPE-vizsgálat (43) igazolta. Eszerint ramipril adásával az AS progressziója lassítható. 4,5 év alatt a cardiovascularis halálozás 26%-os és a stroke-előfordulás 32%-os csökkenését észlelték. A PROGRESS vizsgálatban (Perindopril pRotection aGainst REcurrent Stroke Study) a stroke-előfordulás 28%-kal, a vascularis halálozás 9%-kal és a nem halálos szívinfarktuszok száma 38%-kal mérséklődött a négyéves vizsgálati idő alatt (33). Mindkét vizsgálatban csökkent a vascularis események száma a normotenzív csoportokban is. A SECURE vizsgálat (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E) ultrahang-vizsgálatokkal igazolta, hogy a ramipril vérnyomáscsökkentő hatásától függetlenül is gátolja az AS folyamat progresszióját (27).

Angiotenzin-II-(AT₁-) receptor gátlók

Az angiotenzin-II atherogen hatásai túlnyomórészt az I. típusú AT-receptorokon át érvényesülnek (31). Várható tehát, hogy az ACE-gátlással egyenlő eredményekkel jár az AT₁-blokkolók alkalmazása is. Ilyen irányú vizsgálatok folyamatban vannak. A LIFE-STUDY (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) kapcsán a losartankezelés, az atenolollal kezelt kontrollcsoporthoz képest a CVD-mortalitást 13%-kal, a stroke előfordulási arányát 25%-kal csökkentette (9).

HMG-CoA-reduktáz-gátlók

A 4S tanulmány (25) óta ismerjük a simvastatin túlértéket növelő, CVD-eseményekkel szembeni védőhatását. Ez érvényesül az agyi- és perifériás ereken is, és többféle „statinnal” is kimutatható (25). Atorvastatinnal (ASAP vizsgálat: The effects of Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression) a carotis intima-media vastagság arány javulásában (IMT) is jó eredményt értek el (38). Pravastatinnal (REGRESS vizsgálat: The Regression Growth Evaluation Statin Study) is hasonlóak az észleletek (25).

Kalciumantagonisták

Alkalmazásuk során az atherosclerosis folyamatának lassulását, a cardiovascularis események arányának csökkenését és a plakkok lipidtartalmának megfo-

gyását észlelték (1, 42, 50). A PREVENT vizsgálatban (Prospective Randomized Evaluation of Vascular Effects of Norvasc Trial) amlodipin alkalmazásával a cardiovascularis események száma összesen 31%-kal csökkent. A revascularisatiós beavatkozásokra (PTCA, stent- vagy bypassműtét) 43%-kal kisebb számban volt szükség. A carotisvastagság növekedését 40%-kal találták lassabbnak (32). Az ELSA vizsgálatban (42, 50) lacipidinkezelés mellett, 4 év alatt a plakkok növekedése 40%-kal csökkent, és a plakkok lipid-, fibroliposus-, liposus összetétele is előnyösen módosult, tehát jelentékeny plakkstabilizáló hatás érvényesült.

Fibrátok, koleszterinkötő-gyanták és niacin

Ezek (a nikotinsav kivételével) nem közvetlenül AO-ok, de az LDL-, a lipoprotein-A- és a fibrinogénszint csökkentésével a SZGY-termelést mérséklék. Az AS-t csökkentő hatásuk az elért lipidcsökkentés mértékével arányosnak ítéltető (17, 38).

Plakkregresszió

Először az antilipidaemiás kezeléseknél kapcsán észlelték, hogy az arterioscleroticus plakk egyes esetekben vissza is fejlődhet (17). A cholestipol-niacin kombinációval és a cholestyraminnal végzett vizsgálatok során 16–18% arányú plakkregressziót találtak, a placebocsoport 2–6%-ával szemben (17). A „statinokkal” nagyszámú vizsgálatot végeztek: a lovastatinnal, simvastatinnal, pravastatinnal, fluvastatinnal, sőt a fibrátokkal végzett vizsgálatok is azonos nagyságrendű eredményeket adtak. A regresszió 50–60%-ban megállt, 15–20%-ban pedig regresszió volt kimutatható (17, 25).

Corti és mtsai azt találták, hogy a vérlipid-szintek simvastatin adása mellett már 6 hét múlva csökkentek, majd 12 hónap után, nagy feloldóképességű MR-vizsgálat szerint, a plakkok mérete és az érfa megvastagodása is szignifikánsan csökkent (6).

Bár a plakk regressziójának folyamatairól viszonylag keveset tudunk, ennek elérhetősége az atherosclerosis gyógyítható betegséggé tette.

Hányféle antioxidáns alkalmazása szükséges?

Ebben a kérdésben még nincs kialakult világirodalmi álláspont, de biztos, hogy egyidejűleg több AO alkalmazása (poli-AO-kezelés) szükséges. AO-prevenció céljából többnyire napi kb. 30 mg E-vitamin, 100–200 mg C-vitamin, 1–5 mg folsav, 10 mg koenzim Q₁₀ és 100–200 µg szelén, esetleg N-acetil-cisztein adását ajánlják, sokféle zöldség, gyümölcs, fűszer és tea, ill. az ω -3-zsírsavak (halételek) fogyasztásával (16, 29, 44, 46). Kiemelhető a fokhagyma, sárgaré-

pa, spenót, curry, a citrusfélék, a broccoli, a rozmarin és a hagyma jó hatása is (29). Figyelembe veendő, hogy statinkezelés alatt a koenzim Q₁₀-szükséglet fokozódik.

Az antioxidánsok káros hatásai

A természetes eredetű AO-k gyakorlatilag ártalmatlanok, ritka kivételekkel. Így a lenmagolaj és egyes szójafélék magas fitoszterol-tartalmuk miatt kedvezőtlen hatásokat fejthetnek ki (37). Átlagos étrenddel naponta 50–100 mg flavonoidot fogyasztunk el (12, 28). Ennél nagyobb bevitelt (napi 200–240 mg-ot) is ajánlanak, minél többféle flavonoidból összeállítva (29). A túlzott flavonoidbevitel okozhat DNS-károsodást, gátolhatja a fehérje- és hormonszintézist stb. (37), de ez természetes táplálékforrásokból nem jöhet létre. Egyik, flavonoidban leggazdagabb ételünk, a vöröshagyma is csak 280–486 mg/kg quercetint tartalmaz. Egyes készítmények szedésével azonban el lehet érni a napi 1000 mg – vagy e fölötti – adagot, amely már toxikus is lehet.

Az eddig leírt AO-ártalmak *egyetlen* AO nagyobb adagú alkalmazásakor jelentkeztek: először az A-vitamin, a retinoidok, majd a β-karotin adása során voltak észlelhetők. Ezért már 1997-ben felhívtuk a figyelmet arra, hogy „*egyetlen AO nem AO*” (46). Ma az AO-kezelést kombináltan, *koantioxidánsokkal* kiegészítve javasolják (5, 13, 14, 22, 29, 45).

IRODALOM: 1. Bellosta, S., Bernini, F.: Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr. Atheroscl. Rep.*, 2000, 2, 76–81. – 2. Blázovics A., Fehér J., Fehér E.: Természetes antioxidánsok és szöveti regeneráció (Gyógyhatás és reakció- mechanizmus) Fitoterápia, 1995, 1, 116–122, 1996, 2, 171–177. – 3. Boaz, M., Smetana, S., Weinstein, T.: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000, 356, 1213–1218. – 4. Bouloumié, A., Marumo, T., Lafontan, M.: Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB-J.*, 1999, 10, 1231–1238. – 5. Bron, D., Asmis, R.: Vitamin E and the Prevention of Atherosclerosis. *Int. J. Vitamin. Nutr. Res.*, 2001, 71, 18–24. – 6. Corti, R., Fayad, Z. A., Fuster, G. és mtsai: Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions. A longitudinal study by high resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2001, 104, 249–252. – 7. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001, 357, 89–95. – 8. Császár A.: Az atherosclerosis modern szemlélete. *Motesz Magazin*, 2002, 4, 38–40. – 9. Dahlhöf, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E. és mtsai: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 995–1003. – 10. Davies, M. J.: Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88 (suppl): 2F – 9F – 11. Debreceni L.: Homocisztein – az érelmeszesedés rizikófaktora. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1439–1444. – 12. Duffy, S. J., Keaney, J. F., Holbrook, M. és mtsai: short – and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, 104, 151–156. – 13. Eichholzer, M., Lüthy, J., Gutz, F. és mtsai: The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease:

The epidemiological evidence. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2001, 71, 5–17. – 14. Ewy, G. A.: Antioxidant Therapy for Coronary Artery Disease. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159, 1279–1281 – 15. Fehér, J., Blázovics, A., Matkovic, B. és mtsa, szerk.: Role of Free Radicals in Biological Systems. Akadémia Kiadó, Budapest, 1993. – 16. Fehér J., Vereckei A.: Szabadgyök-reakciók jelentősége az orvostudományban. *Medicina*, Budapest, Biogal Gyógyszergyár, Debrecen, 1995. – 17. Forster, T.: Plaque regressziós vizsgálatok. *Lipidorama*, 1999, 2, 9–10. – 18. GISSI – *Prevenzione Investigators*: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet*, 1999, 354, 447–455. – 19. Goldberg, I. J., Mosca, L., Piano, M. R. és mtsa: Wine and Your Heart. *Circulation*, 2001, 103, 472–475. – 20. Harper C. R., Jacobson T. A.: Zsírok az életért. Az ω-3 zsírsavak szerepe a coronariabetegség megelőzésében. *JAMA*, Magyar Kiadás, 2002, 4, 130–138. – 21. Hodis, H. N., Mack, W. I., Jaber, L.: Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*, 1995, 273, 1849–1854. – 22. Hooper, L., Ness, A. R., Smith, G. D.: Meta-analysis of effect of high vs low vitamin intake on cardiovascular mortality for observational and intervention studies. *Lancet*, 2001, 357, 1705–1706. – 23. Keaney, J. F., Simon, D. I., Freedman, J. E.: Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB-J.* 1999, 13, 965–975. – 24. Kékes E.: Endothelialis dysfunctio – ischaemiás szívbetegség. *Med. Anonym.*, 2001, 9, 37, 41. – 25. Klöner, R., Birnbaum, Y.: Cardiovascular Trials Review., Millennium Edition, Le Jacq Communicati- ons, Inc., USA 2000. – 26. Kuritzky L.: Eljött-e az ideje, hogy igent mondjunk az antioxidánsokra? *Orvostovábbképző Szemle*, 1997, 4, 174–175. – 27. Lonn, E. M.: Modifying the natural history of atherosclerosis. *The SECURE trial*. *IJCP supplement*, 2001, 117, 13–21. – 28. Lugasi A., Blázovics A., Dworschák E. és mtsa: A vörösbort cardioprotectiv hatásáról az irodalmi adatok tükrében. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 673–678. – 29. Matkovic A.: Antioxidánsok 2000: elmélet és gyakorlat. *Magy. Belorv. Arch.*, 2001, 54, 35–40. – 30. Minczykowski, A., Woszczyk, M., Szczepanik, A. és mtsai: Hydrogen peroxide and superoxide anion production by polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic periapical granuloma, before and after surgical treatment. *Clin. Oral Investig.*, 2001, 1, 6–10. – 31. Ortiz, M. C., Manriquez, M. C., Romero, J. C. és mtsa: Antioxidants block angiotensin II-induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension*, 2001, 38, 655–659. – 32. Pitt, B., Byington, R. P., Furberg, C. D. és mtsai: Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*, 2000, 102, 1503–1510. – 33. *Progress Collaborative Group*: Randomised Trial of a perindopril based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischemic attack. *Lancet*, 2001, 358, 1033–1041. – 34. Quinones-Galvan, A., Pucciarelli, A., Fratta-Pasini, A. és mtsai: Effective blood pressure treatment improves LDL-cholesterol susceptibility to oxidation in patients with essential hypertension. *J. Intern. Med.*, 2001, 250, 322–326. – 35. Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascherio, A.: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1450–1456. – 36. Róth E., Nemes J., Kapronczay P. és mtsai: A szabadgyökös reakciók és az endogén antioxidáns rendszer vizsgálata essentialis hypertoniás betegekben. *Hyperton. Nephrol.*, 1997, 1, 183–187. – 37. Skiboia, C. F., Smith, M. T.: Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Rad. Biol. Med.*, 2000, 29, 375–383. – 38. Smilde, T. J., van Wissen, S., Wollersheim, H. és mtsai: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, 357, 577–581. – 39. Stampfer, M. J., Hennekens, C. H., Manson, J. E.: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1444–1449. – 40. Stephens, N. G., Parsons, A., Shonfield, P. M. és mtsai: Randomised controlled trial of Vitamin E patients with coronary disease. *Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)*. *Lancet*, 1997, 347, 781–786. – 41. Szamosi T.: Az atherosclerosis rizikófaktor-kutatás újabb eredményeinek felhasználása a fiatal felnőttkori kardiovaszkuláris körképek gyermek – és serdülőkori prevenciójában. *Háziorv. Tvk. Szle.*, 2002, 7, 161–163. – 42. Tang, R., Hennig, M., Thomasson, B. és mtsai: Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacipidine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertension.*, 2000, 18, 197–201. – 43. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*: Effects of an angiotensin-

converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 145-153. – 44. *Tran, T. L.*: Antioxidáns kezelés a szívbetegségek megelőzésére. *Megalapozott, vagy hiú remény?* (Kommentár: 44/a: *Matkovics, A.*) *Orvostvk. Szle.*, 2001, 8, 104-109. – 45. *Trichopoulou, A., Vasilopoulou, E., Lagiou, A.*: Mediterranean diet and coronary heart disease: are antioxidants critical? *Nutr. Rev.*, 1999, 57, 253-255. – 46. *Tulok I., Matkovics A.*: Antioxidánsok a megelőzésben és a gyógyításban. *Háziorv. Tvk. Szle.*, 1997, 2, 446-450. – 47. *Udvardy M.*: Fibrinogénszint (fibrinolysis) és koszorúér – betegségek. *Háziorv. Tvk. Szle.*, 2001, 6, 209-211. – 48. *Valk, E. J., Hornstra, G.*: Relati-

onship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a Review. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2000, 70, 31-42. – 49. *Wassmann, S., Lauf, U., Aaumer, A.T. és mtsai*: HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesteremic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, 2001, 37, 1450-1457. – 50. *Zanchetti, A.*: The ELSA study. Eleventh European Meeting on Hypertension. June 17, 2001.

(Matkovics András dr., Budapest, Mária u. 10. 1161)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó 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 alapismerteteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endosonográfia, 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 kismérendő 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: **Cserháti Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla**

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnézisének, 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 neuromuskuláris megbetegedések légzőrendszeret érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.



Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 Ft



A Glucobay a postprandialis hyperglycaemia terápiájával csökkenti diabéteszes betegek kardiovaszkuláris rizikóját

-91%

A Glucobay 91%-kal csökkenti a myocardialis infarctus kialakulásának gyakoriságát csökkent glükóztoleranciájú betegek esetén¹

-49%

A Glucobay 49%-kal csökkenti bármely CV esemény veszélyét¹

36,4%

A Glucobay 36,4%-kal csökkenti a diabetes kialakulásának gyakoriságát csökkent glükóztoleranciájú betegek esetén

-34%

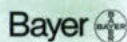
A Glucobay 34%-kal csökkenti a hypertonia kialakulásának veszélyét csökkent glükóztoleranciájú betegek esetén¹



*Study TO Prevent NIDDM vizsgálat

Irodalom: I. J. Chassin et al. Acarbose can prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. EASD 2002 Szeptember Budapest

BrandCom



Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 487-4169 Fax: 212-1537 E-mail: glucobayinfo.hu@bayer-ag.de Honlap: www.bayer-healthvillage.com

 **Glucobay®**
A ma terápiája a jövő záloga

A Bayer gyógyszer hatékony diabetes prevencióban és a szövődmények megelőzésében

A Glucobay®-t Robert Koch-díjjal tüntették ki

Díj egy innovatív, kipróbált és hiteles gyógyszernek

A Bayer innovatív, kipróbált és hiteles gyógyszere, a Glucobay® (acarbose) kapta az Urban & Vogel Kiadó (München) által alapított Robert Koch-díjat. Mint ahogy azt Professor Thomas Unger (Charité Berlin) a berlini díjátadó ünnepség keretében tartott szimpóziumon elmondta, a legújabb tanulmányok azt mutatják, hogy a Glucobay használata a kórosan emelkedett étkezés utáni vércukorszinttel rendelkező betegek esetében közel 50 százalékkal csökkenti az olyan komplikációk veszélyét mint a myocardialis infarctus és a stroke, és 91 százalékkal csökkenti a myocardialis infarctus gyakoriságát. Továbbá, a STOP-NIDDM vizsgálat (Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) eredményei alapján a Glucobay® a diabetes kialakulásának kockázatát is közel 36%-kal csökkenti.

„A Glucobay új fejezet kezdetét jelenti a diabetes és az azt megelőző állapot megelőzésében és kezelésében”, mondta Unger. Jelentősége kimagasló, mivel minden második, felnőttkori diabeteszben szenvedő beteg korai szívhalál miatt veszti életét, és ötből négy, szívinfarktuson átesett beteg megelőzően nem diagnosztizált diabeteszben vagy postprandialis hyperglycaemiában szenved, tette hozzá Professor Eberhard Standl Münchenből.

„Az acarbose nem csak a felnőttkorban kialakuló diabetesz kezelésében játszik fontos szerepet”, mondta Dr. Hans-Joachim Rothe a Bayer Vital Ügyvezető igazgatója. „Ez az első aktív hatóanyag, amelyik bizonyítottan hatékony a diabetesz és a hozzá kapcsolódó súlyos szövődmények megelőzésében a csökkent glükóztoleranciával rendelkező népesség körében.”

Körülbelül 150 millió diabéteszes ember él ma világszerte. Ez a szám 2010-re akár 50 %-kal is nőhet, ha nem teszünk ellene valamit.

A Robert Koch-díjat, mellyel nem jár pénzjutalom, 1998-ban a nagy orvos és tudós emlékére hozta létre az Urban & Vogel kiadó. Koch más tudósokkal együtt 1882-ben alapította a német nyelvű „Fortschritte der Medizin” című folyóiratot, melyet napjainkban az Urban & Vogel kiadó (München) jelentet meg.

További kérdéseivel forduljon
Dr. Hoffmann Ágnes 487 4170
Dr. Suba István 487 4169
E-mail: glucobayinfo.hu@bayer-ag.de

Egy amerikai sikertörténet: Max Thorek (1880–1960), a nemzetközi sebész-kollégium magyar származású alapítója



1. ábra: Max Thorek 1880–1960

A Tatra lábainál született, és itt is töltötte gondtalan gyermekkorát Max Thorek (1. ábra), azaz Török Maximilián (*Perner F. személyes közlés*). Édesapja orvos, édesanyja bábaasszony volt, mely későbbi pályaválasztásában nyilván meghatározó volt.

Életrajzi regényében (8) nosztalgiával ír ezekről az évekről. Különösen kedves a történet, melyben első szerelméről, Unger Fannyról ír, akit Finnnek neveztek. Először reménytelennek tűnt a kapcsolat Max gátlásossága és a köztük lévő társadalmi különbség miatt (a lány szülei a város legtehetősebbjei közé tartoztak), azonban hegedűtudása révén hamarosan a család rendszeres zenedélutánjainak résztvevőjévé vált, és a kölcsönös szimpátiából igazi szerelem lett. Max hamarosan Budapestre került gimnáziumba, de kapcsolatuk továbbra sem vesztett mélységéből. 1897-ben a tavaszi szünetben zavargások törtek ki szülővárosában, és Fülöp öccse tragikus halála juttatta a családot arra az elhatározásra, hogy kivándoroljanak Amerikába.

Az Újvilág gazdag nagybácsija azonban, mint kiderült sok segítséget nem tudott nyújtani, így Chicagóban keményen meg kellett küzdeniük a mindennapokkal. Egy nehéz időszak következett életükben, mert édesapja az európai diplomájával nem dolgozhatott orvosként, édesanyja a szegénynegyed bevándorlói között jobbára ingyen segítette világra a kicsiket. Az ifjú Thorek célja az orvosi pálya volt és az, hogy Fi-

met feleségül vegye. A kilátástalan helyzetben hamarosan kiderült, hogy milyen kemény fából faragták. Az első reménysugár ismét a hegedűtudáson keresztül vezetett: egy cigányzenekart szerveztek, melybe felvételre nyert, és elkezdhetett pénzt keresni. Minden alkalmat megragadott a zenélésen kívül is, így tanítványokat fogadott, fordított és fokozatosan elsajátította az angol nyelvet. Egy váratlan ösztöndíj-lehetőség adódott a chicagói egyetemre. Az egyetem zenekarába kerestek tagot, de csak az interjú során derült ki, hogy katonadobon kell játszani, melytől gyerekkora óta irtózott, és sohasem próbálta. Feltalálva magát, kialkudta a teljes ösztöndíjat (eredetileg csak a tandíj felét fizették volna), majd megállapodtak, hogy a meghallgatás és a döntés nyár végén lesz. A következő hetek szüntelen dobolással teltek. Útmutatást zenésztársaitól kapott, azonban a szomszédok hamarosan feljelentették. A bírói ítéletet követően egy sötét, izzasztó pincében folytatta a gyakorlást, hogy kitűzőtt célját elérhesse. Makacs kitaratása meghozta gyümölcsét, felvették az egyetemre, ahol minden sporteseményen felléptek. Ezekben az években az egyetlen jó ruhadaraja a zenekari egyenruhája volt, még biciklit is egyik professzorától kapott kölcsön. Olthatatlan tudássloma az angol nyelv okozta számos nehézségen is átsegítette, és 1904-ben átvehette diplomáját. Egy év szülészeti gyakorlatot követően Chicago egy szegénynegyedben kezdte meg orvosi működését, abban a városban, ahol ezidőtájt legalább 40 nyelvet beszéltek. Egy nap megérkezett Fim, ezzel beteljesültek vágyai. Feleségül vette, és egy év múlva megszületett fiúk, akit nagybátyja után Philipnek neveztek, és később maga is sikeres sebész lett (1906–1998). Felesége egész életében hű társa és „pénzügyminisztere”, ki sem mondott ötleteinek megvalósítója volt, akiről csak a legnagyobb szeretettel írt.

A szegénynegyedben akadt munka bőven, így aztán a kezdő orvos a bevándorlók nyomorúságos életének minden részletével hamarosan megismerkedett, és szociális érzékenységét egész életében megőrizte. Szívós, kitartó munkával fokozatosan javult anyagi helyzete is. Álma azonban az volt, hogy sebészként keresse kenyerét, ami azt jelentette, hogy különböző kórházakba mehet operálni betegeit, vagy egy kórházba asszisztensként felveszik, de ez gyakran zsákutca volt. A szerencse egy nála 15 évvel idősebb, hasonló gondolkodású, nagy praxissal rendelkező kolléga, Solomon Greenspahn személyében jelentkezett, akivel 1911-ben az American Hospital nevű kór-

háza alapították, felismerve azt a tényt, hogy van egy (jobbára szegény) réteg mely számára nincs kórházi ellátás a rohamosan növekvő nagyvárosban. Kapcsolataik révén megfelelő anyagi háttérrel is sikerült biztosítani, és hamarosan saját, 25 ágyas kórházukban fogadhatták a betegeket. Thorek poliglottizmusa és kapcsolatai a bevándorlókkal, zenészekkel, színházi és cirkuszi körökkel tették lehetővé pacientúrájának gyors kiépülését. A vadnyugati hős, Buffalo Bill ugyanúgy betege és barátja volt, mint Rigó Jancsi, a híres cigányprímás, a sarkkutató Frederick Cook, de színészek, híres olasz operaénekesek és az irodalmi élet jeles személyiségei úgyszintén, akiket a szegény betegeivel azonos lelkiismeretes és tisztességes módon látott el. Szerény kereteiket hamarosan kinőtték, és új helyen, nagyobb és korszerűbb kórház építésébe kezdtek. Ez a vállalkozás kis híján csődbe jutott, de aztán jobbra fordultak a dolgok, mint annyiszor Thorek életében és az új épület 1917-ben nyitotta meg kapuit. Thorek elgondolását, miszerint egy „emberi légkörű” kórházat szeretne, melyben „a beteg sokkal inkább egy személy, semmint egy eset”, sikeresen valósította meg, és ezt fia is töretlenül folytatta, immár az Illinois Egyetem sebészprofesszoraként.

Arra a kérdésre, hogy szabad-e sebésznek saját családtagjait operálni, Thorek egyértelmű nemmel válaszolt, viszont a sors úgy hozta, hogy fia ujjja sérült, melynek amputáció lett volna a megoldása. Thorek a kockázatot vállalva gyakorlatilag visszavarrta az ujját, mely szerencsére per primam gyógyult. Egy másik alkalommal saját magát(!) operálta. 1913-ban egy fertőzött tü szúrását követően kialakult jobb kéz háti és alkari tályogjait (a sepsis hátán, Fim asszisztenciájával) bal kézzel, helyi érzéstelenítésben megnyitotta, megmentve ezzel karját az őt kezelők által javasolt amputációtól.

A „Golden Twenties”, az arany húszas évek, a gazdasági fellendülés és gyors sikerek időszaka volt Thorek életében is, melyet aztán a világgazdasági válság nehéz időszaka követett. Ekkor ő is kis híján teljesen tönkrement, azonban a csodával határos módon kórházát fenn tudta tartani, az alkalmazottakat kapták a fizetést és az élet ment tovább.

Ma már elképzelhetetlen természetességgel rendezett be kutató laboratóriumot és állatműtőket kórháza padlásán, hogy endokrin kutatásokat, az akkoriban divatos témává vált fiatalító műtéteket, testicularis és ovarium-transzplantációkat végezzen. Ezek a kísérletek számos nemzetközi kapcsolathoz vezettek a publikációk révén. Thorek bölcsességét és józanságát mutatja, hogy amikor világossá vált számára ezen kísérletek kudarca, tapasztalatait könyvben összefoglalva, a túlzott várakozásokat illetően mérsékletre intett (4).

Utazásait mindig szakmai látogatásokkal kötötte össze, melyek révén széleskörű nemzetközi kapcsolatokat épített ki. Ennek eredményeképpen 1935-ben Genf székhellyel megalapította a Nemzetközi Sebész-kollégiumot (International College of Surgeons), melynek a kezdeti szakmapolitikai nehézségek ellenére mára 113 országban közel 14 000 tagja van.

Intuitív személyisége és pozitív értelemben vett nyughatatlan természete számos szakmai újításra ösztönözte. Cholecystectomy esetén javasolta az epehó-

lyag májagyi részének meghagyását, ezzel radikálisan csökkentve az epefolyás és vérzés szövődését. A plasztikai sebészet területén is maradandót alkotott, elsőként alkalmazott emlőredukciós műtétje a mamma szabad transzplantációjával ma is etalonnak számít (3). Elsőként írt angol nyelven plasztikai sebészeti könyvet és sokat tett ezen szakág elismertségéért (7). Egyik legérdekesebb könyve volt „A sebészi hibák és kivédésük” (5), mely 1932-től 1960-ig újabb kiadásokat megérve rögzítette sebészgenerációk gondolkodásmódjában, hogy minden újabb eset egy lehetőség a tévedésre, akárhány éve és akárhányadik esetet is kezeli az orvos. Sikeres volt sebészet tankönyve is, mely egy külön háborús kiadást is megért (6). (Megjegyzés: Magyarországon elterjedt nézet, hogy az oesophagus transpleuralis resectioja szintén Max Thorek nevéhez íródik. Ez azonban téves ismeret, ugyanis 1913-ban Franz Torek New York-i sebész végezte az első ilyen műtétet carcinoma miatt, a nyaki csonkot és a gyomrot egy extracorporalis gumicsővel összekötve, betege 11 évvel élte túl a műtétet.)

Ma talán relaxációnak neveznénk modern kifejezéssel azt, amiről Thorek csak úgy ír: „varázsszőnyeg”, vagyis az élet azon fele, mely aktív kikapcsolódást biztosít. Első helyen nála a klasszikus zene állt ezen a listán, mint az a korábbiakból kiderült. Emellett a húszas évektől a fényképezés ragadta magával, melyet szintén nem mindennapi szinten művelt. Ha valaminek belekezdett, nem végzett fél munkát, alapítója a Chicagói, majd az Amerikai Fényképész Társaságnak, két könyve is megjelent a fényképezésről (2). Széleskörű irodalmi tájékozottságához sem fér kétség, nemetül, franciául, olaszul írt és olvasott anyanyelven és az angol mellett. Orvostörténeti ismeretei és munkássága szintén gazdag ismeretekről tanúskodnak. Nézetek az eutanáziáról, orvosi gondolkodásmódja a humanizmus legnemesebb kifejeződései. Optimizmusa és humorérzéke mindig átsegítette a nehézségeken.

Munkássága nemzetközi elismertségének és megbecsülésének jele, hogy a Francia Becsületrend Lovagja, az Amerikai Nemzeti Akadémia kitüntetettje, bolgár, venezuelai, olasz és mexikói kitüntetések birtokosa volt. Saját bevallása szerint azonban mindig többre becsülte betegei szeretetét és embertársai barátságát (8).

80 évesen szívelégtelenségben hunyt el 1960-ban. Halálakor az általa szerkesztett Journal of International College of Surgeons emlékezett meg róla: „Köszöntés és búcsú egy titántól” címmel (1). „Dr. Max” azonban szellemében tovább él, elsősorban az általa alapított nemzetközi társaság révén. Kórháza 1975-ben felvette a Thorek nevet, tárgyi hagyatékából pedig Chicagóban Nemzetközi Sebészettudományi Múzeum alakult.

IRODALOM: 1. *Editorial:* Once in a lifetime: Hail and fairwell to a titan. J. Int. Coll. Surg., 1960, 33, 129-130. – 2. *Romm, S.:* Max Thorek. Ill. Med. J., 1984, 166, 331. és 353. – 3. *Ruberg, R. L., Shah, R. R.:* Max Thorek: A surgeon for all seasons. Clin. Plast. Surg., 1983, 10, 611-618. – 4. *Thorek, M.:* The human testis and its diseases. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1924. – 5. *Thorek, M.:* Surgical errors and safeguards. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1932. – 6. *Thorek, M.:* Modern surgical technique J. B. Lippincott, Philadelphia, 1938. – 7. *Thorek, M.:* Plastic surgery of the breast and abdominal wall. C. C. Thomas, Springfield, 1942. – 8. *Thorek, M.:* A surgeon's world. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1943.

Langer Róbert dr.

Gerencsér Ferenc dr. (1931–2002)



1. ábra: Gerencsér Ferenc dr.

Gerencsér Ferenc dr. földműves családban született a Zala megyében lévő Hahóton, édesanyja Vörös Ilo-
na a közeli Pölöskéről származott. Egész életét, csala-
djához és hivatásához való viszonyát, emberi tartá-
sát nehéz korunkban két dolog határozta meg: a sze-
rető, de szigorú erkölcsű család és a hasonlóan sze-
rető-szigorú piarista iskola.

Iskoláit a hahóti népi elemi iskolában kezdte, s 5
osztály elvégzése után a tanító javasolta a családnak,
hogy a nyílt eszű kisfiút tovább kellene taníttatni.
Édesapja, aki a falu sok éven át köztisztviselőként állt
bírája volt, megértette ennek fontosságát, de a hábo-
rús években nehezen szánta rá magát arra, hogy fi-
át messzebbre engedje, s nehezen döntötték el, ho-
vá is küldjék. Gyermeektelen nagynénje és annak
férje határozta Budapestre, felhozták magukhoz és
a család döntése alapján a Budapesti Kegyesrendi
Gimnáziumba írtatták. Az első idők nagyon nehezek
voltak számára, hiszen a nagyvárosi élet mellett a
városi családokból jövő osztálytársakkal is meg kel-
lett barátkoznia, pótolnia kellett a másoknak termé-
szetes olvasmányokat, az alapiskoláztatás okozta kü-
lönbségeket, s nagyon hiányoztak szülei és kishúga.
Az akkori idők – ma még nem eléggé elismert – de-

mokratizmusa segítette abban, hogy hamar megsze-
rette az iskolát – és őt is megszerették tanárai, osz-
tálytársai is. A cserkészlet is hozzájárult a barátságok
kialakulásához. Egyik legmaradandóbb élmény az ő
és osztálytársai számára a háború után Hahóton
szervezett cserkész tábor volt, ahol szülőföldje és övéi
szereztek máig ható benyomásokat mindnyájuknak,
s az akkori időkben feltáplálták a kiéhezett városi
kamaszfiúkat. Sokan ellátogattak csak ezért az emlé-
kért Hahóra a későbbi években is. Ezek a barátság-
ok azután kitartottak, és a barátok köre kibővült
életreszólóan a rákövetkező nehéz évek alatt.
Ugyanis Budapest ostroma előtt édesapja úgy dön-
tött, a bombázások elől hazamenekíti fiát és nővére-
üket, így újfent veszített egy tanévet, csak a háború
végén tértek vissza. Új osztályba került, új osztály-
társakkal találkozott, de az iskolai békés tanulást is
megzavarta az egyházi iskolák államosítása, így
érettségét már 1951-ben az Eötvös Gimnáziumban
tettek.

Felvételizett az orvosegyetemre, s még abban az
évben felvették, megkezdte tanulmányait. 1956-ban
szigorló orvosként Győrben volt, s az akkori nehéz
viszonyok között orvosként állt helyt, az orvos
nélkül maradt táti szülőotthonban dolgozott jó pár
hétig.

1957-ben szerzett diplomát, és tette le az orvosi
esküt, amelyhez haláláig hűen élt és dolgozott. 1957
őszén gyakornoki státuszban került az akkori ORFI
Kórház gégeosztályára, a volt (és jelenleg újból) Irgal-
mas Kórház valóban irgalmas és szakmailag kiváló
légkörében. Ez volt élete első és nyugdíjazásáig
egyetlen munkahelye. Ő munkát és felelőséget egy
életre választott, és mindig hű maradt mindkettő-
höz. 1960-ban fél évet töltött az akkori NDK-ban
szakmai gyakorlattal, s hazatérve letette a fül-orr-
gégészeti szakvizsgát. Gyakornokból alorvos lett,
majd adjunktus és végül osztályvezető főorvos.
1994-ben történő nyugdíjazásáig vezette a gégeosz-
tályt. Emellett fiatalon is rengeteget dolgozott,
SZTK-rendeléseken, ügyeleten. Minden érdekelt,
ami a betegek gyógyításában előrevitte, nagyon sok
szakmai cikket írt, kongresszusokon vett részt.
Amint új vizsgálati, műtéti módszer jelent meg,
azonnal igyekezett elsajátítani. De legnagyobb érde-
me a gyógyításban, hogy sohasem csak a beteg orrát,
fület, gégejét nézte és gyógyította, hanem az egész
ember testét és lelkét. Bár ma is megtanítanak ezt az
ifjú orvosgenerációknak!

A történelem mindig érdekelte, és ez logikusan
vezette el az orvostörténelem tanulmányozásához,
annál is inkább, hiszen az Orvostörténeti Könyvtár

az ORFI szomszédságában volt és van, és személyes barátságok is fűzték össze a munkatársakat.

Vezetőségi tagja lett – egyszerű tagból – a Fül-Orr-Gégetársaságnak, az Orvostörténeti Társaságnak. Majd egy évtizeden keresztül, élete utolsó hónapjáig szerkesztette az Orvosi Hetilap HORUS rovatát. Az újraéledő Piarista Diákszövetség alapító tagjai közé sorolja, de már ezt megelőzően is összetartotta régi diáktársait, akikkel élete végéig rendszeresen találkozott.

Sok szakmai és társadalmi elismerést kapott, s mindezt alázattal vette, hiszen eszébe sem jutott, hogy ezért megdolgozott, számára ez az alázatos orvosi hivatás az egyedül elképzelhető életforma volt. Vagyont nem gyűjtött, vagyonának családját és barátságait tartotta – teljes joggal.

Kitüntetései: Kiváló munkáért, Navratil Imre – Bőke Gyula Emlékérem (a Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesületének 100. évfordulója 1993), Farkas Károly Emlékérem ORFI, A Magyar Köztársaság Érdemrend Kiskeresztje (1995), Cseresnyés emlékérem – Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesülete (1996), Dr. Antall József emlékérem – Piarista Diákszövetség (2000), Kalazanci Szent József emlékérem

(2001), Egészségügyi Miniszter Díszoklevele több évtizeden át végzett kiváló szakmai munkája, életműve elismeréseként (ORFI 50 éves jubileuma alkalmából 2001), Piarista Konfráteri Diploma (2002).

1961-ben kötött házasságot, két gyermeke született, Zsuzsanna 1965-ben és Ferenc 1968-ban. A gyerekeket feleségével együtt igyekeztek mindig abban a szellemben nevelni, illetve együtt úgy élni, ahogy ők tanulták és ahogy élték az életet. Nyolc unokája született, s a család boldogságát csak az 1991-ben kezdődő betegsége árnyékolta be. Gyermekei házassága, majd unokái születése mind nagyon nagy öröme volt, s a fájdalom és szenvedés mellett, azt számolta, hány unoka tud majd róla személyes emléket megőrizni.

Élete utolsó éve nagy fizikai és lelki megpróbáltatást jelentett, hiszen a betegség elhatalmasodását mint orvos, tudatosan élte meg. Betegségének tudatában, a emberi méltóság tisztelete mellett barátai és családja segítette a végső időben, s megbékélten aludt el 2002. november 11-én este, otthonában.

Fehér János dr.

Aneszteziológia

A szenvedélybeteg agy rehabilitálása. Goldman és mtsa (National Institution of Alcohol Abuse and Alcoholism Rockville MD 20852, USA): NEJM, 2002, 347, 843-845.

A szenvedélybetegségek élethosszan tartó állapotok absztinens és visszaeső szakaszokkal, amelyek közismerten nehezen gyógyíthatók. Egy évvel az elvonókúra után az alkoholisták egyharmada marad absztinens, egyharmada újra alkoholizál, de a korábbiánál kevesebbet fogyaszt és egyharmada teljes mértékben visszaesik. Lényeges probléma a szenvedélybeteg gyógyításánál az, hogy hogyan lehetne az agyműködés eredeti szintjét visszaállítani. A terápiás nehézség miatt számos szenvedélybeteg marad ismeretlen és kezeletlen.

Számos esemény stresszként hat az agyműködésre. Magatartásbeli, élettani és molekuláris mechanizmusok segítik a szervezetet, hogy alkalmazkodni tudjon a stresszhelyzetekhez. Bár az emberi szervezet rugalmasan képes alkalmazkodni a legkülönbözőbb stresszhelyzetekhez, az nem meglepő, hogy az állandó vagy ismétlődő stresszek növelik számos betegség rizikóját, beleértve a pszichiátriai betegségeket is. A narkómia leglényegesebb forrásai az egyéni, a családi és a közösségi stresszek. Az agy túléli a narkománias időszakot, de a drog elhagyása után az agyműködés nem tér vissza az eredeti állapotra, a rossz közérzet, szorongás állandósul. Az orvos célja az, hogy enyhítse a beteg depresszióját és szorongását, de a narkómia gyógyítása nélkül nem érhet el eredményt. Absztinens alkoholisták időnként depresszióról, alvászavarról panaszkodnak, amely a relapsus fenyegető jele lehet.

A corticosteroidok és a corticotropin-releasing hormonok szintje drámaian megemelkedik alkoholfogyasztás után, és talán még inkább az absztinencia kezdeti időszakában. Hónapokkal az absztinencia után azonban a spinalis folyadék corticotropin-releasing hormon szintje csökken. Ezért a stresszre adott fiziológiás

válaszok molekuláris irányítása lehet egy terápiás célpont, amely visszaállítja az agy eredeti állapotát. Egerkísérletekben génmódosítással próbálták tisztázni a gének szerepét a stressz és a drog által okozott magatartásbeli változásokban. Olyan egerekben, ahol a két corticotropin-releasing hormon receptor – crhr1 és crhr2 – egyikét megbénították, a stressz által indukált hypothalamus-hypophysis = mellékvesekéreg tengely aktivitása gyengült. Ez a gyengülés fokozódott, ha mindkét receptort bénították. Azonban különbség van az egerek viselkedésében aszerint, hogy a crhr1-et vagy a crhr2-t blokkolták. Amíg a crhr1-blokkolt egerek kevésbé voltak szorongók a vadon élőkhöz viszonyítva, a crhr2-bénított egerekben nagyobb volt a szorongás mértéke. *Sillaber és munkatársai* azt találták, hogy azok az egerek, amelyekben hiányzott a crhr1 több alkoholt fogyasztottak ismétlődő stresszek hatására. Az NR2B glutamátreceptor megtalálható a crhr1-bénított egerekben. Mivel ez alkohol hatására módosul, az NR2B szerepet játszhat ezekben az állapotokban a stressz által kiváltott alkoholfogyasztásban.

Ezenkívül a crhr1-bénított egerek hypothalamusában emelkedett a corticotropin-releasing hormon és a vazopresszin, feltehetőleg azért, hogy fenntartsa a limbicus-hypothalamicus-hypophysealis-adrenalis tengely működését. A vazopresszin szintje az agyalapi mirigyben a crhr2-bénított egerekben is emelkedett. A vazopresszinszint emelkedése módosíthatja az egerek érzékenységét a stresszhatásokkal szemben, amennyiben fokozzák szorongásukat. Más tanulmányok eredményei alapján a vazopresszin által kiváltott hatások kritikusak lehetnek az emberek depressziójára.

Ezek az újabb eredmények magyarázzák, hogy számos rendszer lehet a terápiás kísérletek célpontja alkoholizmus és egyéb szenvedélybetegségek esetében. Egyéb olyan rendszerek is lehetnek a terápia célpontjai, amelyeket befolyásol a stressz és az alkohol, mint pl. a noradrenerg, cholinerg és a dopaminerg rendszerek, valamint a neuropeptid Y. Ez utóbbi befolyásolja az ivási kényszert, és egyes tanulmányok szerint mérsékli a

humán alkoholfogyasztást. Néhány antidepresszáns csökkenti a corticotropin-releasing hormon szintjét. Habár crhr1-bénított egerekben stressz hatására növekedett az alkoholfogyasztás, nem szabad elfelejteni, hogy ennek a receptornak a kiiktatása módosíthatja a limbicus-hypothalamicus-hypophysealis-adrenalis tengely ontogenezisét. A stressztengely túlműködése és bénítása egyaránt növeli a szervezet sebezhetőségét az alkoholizmus irányába. Többet kell megtudnunk arról a folyamatról, ahogy az agyműködés megváltozik krónikus stressz és hosszú távú drogfogyasztás hatására ahhoz, hogy jobb terápiás javaslatokat tudjunk kidolgozni az alkoholizmus és egyéb stressz által kiváltott neuropszichiátriai kórképek kezelésére.

Kara József dr.

A gyakorlat kérdése

A krónikus obstruktív légzőszervi betegség (COPD) és az osteoporosis. Biskobing, D. M. (1101 East Marshall St, PO Box 98011, Richmond, VA 23298, USA): Chest, 2002, 121, 609-620.

A COPD progressziója során egyre gyakrabban észlelhető osteoporosis (a csont tömege csökken, szerkezete átalakul, a törés rizikója nő). A COPD-s betegek 35–72%-ában észlelhető osteopenia és 36–60%-ában osteoporosis. Gyakrabban észlelhető hosszú ideig per os szteroid terápiaiban részesülőknél, de retrospektív, továbbá friss randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok szerint hosszú távú nagy dózisu inhalációs szteroid kezelés folyamán is csökken a csont ásványi anyag tartalma (BMD). A csonttömegvesztés tünetmentes, a törések azonban súlyos következményekkel járnak.

Az orális glukokortikoid kezelésben részesülők esetében a csigolyatörés rizikója nő, bár egyes vizsgálatok szerint a csigolyatörés nem elsősorban az alkalmazott terápiával, hanem a tüdőbetegséggel van összefüggésben. A csigolyatörés lehet tünetmen-

tes, de járhat súlyos panaszokkal is. A háti szakaszon lévő fractura miatt kyphosis, majd ennek következtében restriktív légzészavar alakulhat ki. Jelenleg nem ismert olyan vizsgálat, amelyik kiemelten foglalkozik a COPD-s betegek bordatörésével.

A csípőtörés az osteoporosis leghalmozottabb következménye, és még az inhalációs szteroid kezelésben részesülők esetében is nagyobb a csípőtörés rizikója, mint a kontrollcsoporté. Jelentősen csökkenti a mobilitást, és főleg a 65 évnél idősebbek körében növeli a mortalitást.

Az osteoporosis kialakulásában számos veszélyeztető tényező (dohányzás, D-vitamin-hiány, hypogonadismus, csökkent mobilitás stb.) játszik szerepet. Bár a szerzők többsége a glukokortikoid kezelést is veszélyeztető tényezőnek tartja, olyan vélemények is vannak, hogy a kortikoszteroid kezelésben *sosem* részesült COPD-s betegek esetében is gyakoribb az osteoporosis. Tehát az esetleges pulmonalis tényező sem zárható ki.

A COPD-s betegek osteoporosis prevenciója attól függ, mennyire ismerjük a probléma fontosságát, hiszen a gyakorlatban viszonylag ritkán kerül sor egy panasz- és tünetmentes beteg szűrővizsgálatára, illetve megelőző kezelésére. Ez azért baj, mert a korai felismerés és ha szükséges, a preventív terápia segíthet a törés megelőzésében. A jelenlegi álláspont szerint *minden* olyan COPD-s beteget megelőző kezelésben kell részesíteni, aki hosszú távú inhalációs, vagy per os glukokortikoid terápiaiban részesül, mivel a szteroid kezelés esetén igen hamar megindulhat a csontvesztés. Amennyiben bizonyítható, hogy a COPD-s betegek több mint felében csökken a csonttömeg, akkor e magas rizikójú csoportot *feltétlenül* szűrni kell.

A prevencióban, illetve kezelésben nagy szerepet játszik a fizioterápia, mivel az izomerő növekedése az esés/törés rizikóját csökkenti. Egyes tanulmányok szerint a hosszú távú szteroid kezelésben részesülők esetében a kalcium és D-vitamin jó hatású. Mivel a kortikoszteroidokkal kezelték között gyakori a hypogonadismus, érdemes a hormonszintet vizsgálni és szükség esetén hormonpótlást is alkalmazni. Jelenleg nincs tudományos bizonyíték arra, hogy a kalcitonin alkalmas-e az osteoporosis megelőzésére vagy kezelésre. Ezzel szemben ma már egyértelműen bizonyított, hogy a glukokortikoidokkal együtt kezdett bisphosphonat terápia szignifikánsan csökkenti a csont ásványi anyag veszteségét.

Ajánlások: A legnagyobb rizikójú csoportokban (krónikus per os, vagy

nagy dózisú inhalációs szteroidokkal kezelt, postmenopausások, amenorrhoeás praemenopausások, továbbá férfiák hypogonadismus esetén, az anamnézisben szereplő csonttörés, illetve ha a testtömegindex < 22) feltétlenül meg kell határozni a BMD-t. A továbbiakban a szteroidokkal kezeltet 6–12, a nem kezeltet 12–24 havonta kell ellenőrizni. Az osteoporosisra veszélyeztetettek esetében javasolt 1000–1500 mg kalcium és 400–800 mg D-vitamin adása és izomerőt/egyensúlyt javító tréningprogram. Ha nincs kontraindikáció, hormonpótlás javasolt postmenopausás, továbbá amenorrhoeás praemenopausás nők, illetve hypogonadismusban szenvedő férfiak esetében. Akiknél a hormonpótlás ellenjavallt vagy hatástalan, megfontolandó bisphosphonatok vagy kalcitonin adása.

A szteroidokkal kezelt COPD-s betegek osteoporosisának lehetőségét/veszélyeit feltétlenül ismerni kell ahhoz, hogy a megfelelő megelőzési stratégiát kidolgozhassák.

Károlyi Alice dr.

Gyermeksebészet

Heretorzió gyermekgyógyászati betegekben: a mellékhere szonográfias megjelenése. Blask, A. R. és Rushton, G. (Radiology Department, Children's National Medical Center, George Washington University, Washington, DC, USA): *Pediatr. Radiol.*, 2002, 32, Supl. 1: S60.

A szerzők 8 heveny és 22 késői fázisban lévő heretorziós beteg állapotát tekintették át. A betegek kora újszülött és 17 év között váltakozott. A 8 heveny torziós közül 6-ot és az idülték közül egy torkvált herét sem sikerült megmenteni. Mindegyik beteg mellékheréje megnagyobbodott. A 30 közül a mellékhere 26 esetben avascularis, egy esetben hypovascularis, 2 esetben vérbő volt, és egy esetben csak a torzió megszüntetése után vizsgálták. A mellékhere heterogén vagy homogén volt, fokozott echogenitással. Szövettanilag haemorrhagiás infarctus volt látható.

A megnagyobbodott, fokozott echogenitású mellékhere állandó lelet, és ultrahanggal nézve herén kívüli képlet. Többségében ér nélküli vagy gyengén érzett, színes Doppler-készülékkel lehet a gyulladástól elkülöníteni. Néha azonban megnagyobbodhat és hyperaemiás. A mellékhere mind a heveny, mind a késői fázis-

ban abnormális, és nem lehet előre látni a here megmenthetőségét.

Jakobovits Antal dr.

Kétoldali, méhen belüli heretorzió infarcterálódással. Dalicho, F. H., Enzmann, T. (Geburtsmedizinische Abteilung, Hochstrasse 29, D-14770 Brandenburg, Németország): *Z. Geburtsh. Neonatol.*, 2002, 206, 94-97.

A 24 éves, először terhes hüvelyen át szülte a 3640 g súlyú fiút. Közvetlenül a szülés után észlelték az erősen megnagyobbodott és feltűnően tömör herezacskót. A herezacskónak megfelelően bal oldalon rugalmasan feszes, kb. diónyi, jobb oldalon szilva nagyságú hengeres, tömör képletet tapintottak. Ultrahanggal mindkét here 15 mm hosszú, szabályos reflexszel. A bal herében hydrokele volt. Két nap múlva a jobb here homogénebb lett, a bal változatlan. A következő napon az újszülöttet megoperálták: a jobb here és mellékhere fekete, puha, 360°-ot meghaladó supravaginalis torzióval. A torzió megszüntetése után 5 perccel sem indult meg a keringés, ezért eltávolították. A bal here ugyancsak fekete, megcsavarodott és már elfolyósodott, ezért ezt is eltávolították. A műtét utáni szak szövödménymentes volt, és a beteget 3600 g-os testsúllyal a 10. napon elbocsátották.

A heretorzió jelei a pír, melegség és herezacskó-duzzanat. A tünetek közé tartozhat a hydrokele. Előfordul fájdalommentes scrotumduzzanat. A csírasejtek regenerációs képessége 4–6 óras torzió után, a Leydig-sejteké pedig 8–10 óra után szűnik meg. A műtetre többnyire túl későn kerül sor.

Jakobovits Antal dr.

Képalkotó eljárások

Képalkotó eljárások a reumatológiában. Backhaus, M. és mtsai (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Charité Campus Mitte, Humboldt Universität zu Berlin, Németország): *DMW*, 2002, 127, 1897-1903.

A szerzők célja áttekinteni a képalkotó eljárások reumatológiai alkalmazásának kérdéseit.

A konvencionális radiológia újszólván minden reumatológiai meg-

betegedés diagnosztikájában fontos szerepet játszik, nemcsak az ízületek vizsgálata jelentős, hanem egyéb régióké is (pl. a mellkasvizsgálat a kiséő fibrosis, pleuritis kimutatásában vagy az orrmelléküregek vizsgálata vasculitis gyanújakor).

A klasszifikáció szempontjából a kezek és az előlábak vizsgálata fontos a destruktív ízületi folyamatok megítéléséhez. Amennyiben rheumatoid arthritis gyanúja fennáll, de a röntgenvizsgálat eredménye negatív, fél év múlva javasolják a vizsgálat ismétlését (erosiók kimutatása céljából). Pozitív lelet esetén a folyamat követségének, ill. a terápia effektivitásának megítélése céljából elegendő 1–2 év múlva ismételt vizsgálatot végezni. A stádiummeghatározás alapja is a röntgenfelvétel. A szerzők ismertetik a klasszikus Steinbrocher-score mellett az újabb stádiummeghatározást, valamint kitérnek a főbb differenciáldiagnosztikai szempontokra is.

Az ultrahangvizsgálat a lágyrészek, az ízületek strukturális elemeinek vizsgálatában nagy jelentőségű, nagyfrekvenciájú transzducerrel végezve megközelíti az MR-vizsgálat felbontóképességét.

A szerzők szerint az ultrahangvizsgálat különösen fontos indikációi: 1. folyadékgyülem, 2. tendinitis, tendosynovitis, paratendinitis, tendinosis, 3. ízületi és lágyrészpunctiók ultrahangvezérléssel, 4. erosiók igazolása a rheumatoid arthritis korai kimutatásához, 5. színes-Doppler-sonográfia az intra-articularis gyulladási folyamatok aktivitásának megítéléséhez, 6. a tünetekért felelős patológiás struktúra meghatározása, 7. idegi kompresszióra utaló jel (pl. carpal tunnel szindróma), 8. phlebothrombosis és rupturált Baker-cysta elkülönböztése.

Megemlítenőd, hogy az ultrahangvizsgálat a reumatológiában nemcsak a mozgásszervek vizsgálatában jelentős, hanem pl. Sjögren-szindrómában a nyálmirigyek vizsgálatára, egyes esetekben a hasi tumor kizárására, gyulladási megbetegedések esetén a lép nagyságának meghatározására is alkalmas.

A mágneses rezonancia vizsgálat sacroileitis, osteonecrosis diagnosztikájában, paramágneses kontrasztanyag alkalmazásával a gyulladások korai kimutatásában és differenciáldiagnosztikájában, műtétek tervezésében jól használható. A T1 súlyozott spin-echo szekvencia erosiók, synchondralis cysták, osteomyelitis, oedema, csontnecrosis, a T2 szekvencia folyadékgyülemek, a T1 súlyozott spin-echo szekvencia zsírszuppresszióval iv. paramágneses kontrasztanyag adása után a synovialis proliferációk

diagnosztikájában alkalmazható. A szerzők ismertetik a mágneses rezonancia vizsgálat elméleti alapjait, és testtájékonként is tárgyalják alkalmazhatóságát. A neurológiai elváltozások (gerincvelő-kompresszió) kimutatásában és a collagenosisek és vasculitisek differenciáldiagnosztikájában játszott szerepét is megemlítik.

A nukleáris medicina módszerei közül alapvető a csontszcintigráfia, főleg a tumordiagnosztikában. Hot-spot, azaz dúsulás látható minden olyan helyen, ahol valamiért csontátépülés folyik. A módszerre magas szenzitivitás és alacsony specificitás jellemző. Az egésztesty-szcintigráfiát leggyakrabban csontmetasztasisek kimutatása céljából végzik. Az elváltozások térbeli lokalizációját a SPECT teszi lehetővé. A gyulladásos folyamatok kimutatásában a 3 fázisú csontszcintigráfia nagy jelentőségű, azonban ezen folyamatok diagnosztikájában még nagyobb szerepe van a speciálisan a gyulladásos folyamatok kimutatására szolgáló radiopharmakonokkal történő vizsgálatnak. (Ezeket táblázat formájában is áttekinthetik a szerzők.) Legszélesebb körben a HMPAO-val jelzett granulocyták és a jelzett granulocytellenes antitestek alkalmazhatók.

A közlemény jó áttekintést ad a reumatológiai képalkotó diagnosztika mai állásáról, minden érdekelt szakember számára hasznos olvasmány.

Pásztor Tamás dr.

Kora terhességben nem ábrázoló magzati epehólyag: a klinikai kimenetel összehasonlítása. Blazer, S. és mtsai (Department of Neonatology, Ramban Medical Center, 8 Ha'Aliyah St., Haifa 35254, Izrael): Radiology, 2002, 224, 379-382.

A szerzők tízéves periódusban 29 749 terhést vizsgáltak a 14–16. héten. Az epehólyag rendszerint kis, echoszegény ovális vagy szögletes cystaszerű képlet a májban lévő köldökvenától jobbra. Rendszerint a máj alsó szélénél, közel a bélkacsokhoz látható.

A szerzők vizsgálataik során, 34 magzatban nem látták az epehólyagot. A 34 közül 14 magzatnak egyéb anomáliája is volt, 20-nál a nem ábrázoló epehólyag izolált lelet volt. A 14 strukturális anomáliával társult magzat közül ötnek kromoszómarendellenessége volt.

A szerzők leletei szerint a magzati epehólyag hüvelyi szonográfiával a 14–16. terhességi héten 99,9%-os gyakorisággal kimutatható. Ha az epehólyag nem ábrázolható, az késői kifejlődésére vagy hiányára utal, és

gyanítható, hogy fejlődési rendellenesség szindróma részjelensége. Némi esetben később, vagy a világra hozatal után az epehólyag kimutatható. Ha a nem ábrázoló epehólyag egyedüli jelenség, normális kimenetel is előfordulhat.

Jakobovits Antal dr.

A mágneses rezonancia vizsgálat antenatalis használata. Cassese, J. A. és mtsai (Diagnostic Imaging and Pediatrics, Brown Medical School, Providence, RI, USA): *Pediatr. Radiol.*, 2002, 32, Suppl 1: S79.

A szerzők 3 egyedülálló esetet mutatnak be, amelyekben a mágneses rezonancia vizsgálat lényeges volt a döntésben. Minden esetben a praenatalis ultrahangvizsgálat és a különböző egyéb képalkotó eljárások eredményeit hasonlították össze.

1. Iker-iker transfúziós szindróma: a mágneses rezonancia vizsgálat diszkordanciát mutatott az ikrek között a köldökzsinór-tapadás és az ikrek közti válaszfal elhelyezkedésében. A szerzett információkat használták fel a lézerablációs kezelésben.

2. Monochorialis monoamniális ikerterhesség magzatának cloacaanomáliája. A praenatalis ultrahang és a mágneses rezonancia kimutatta az anomáliákat és kiszűrte a normális ikert. A mágneses rezonancia kimutatta a magzatvízterfogatot, a tüdőterfogatot és a tüdő-máj intenzitás hányadost a tüdőhypoplasia felmérésére.

3. Homozygota achondroplasia. A mágneses rezonanciát használták a koponyaalap, az agytörzsi kompresszió és a tüdőhypoplasia fokának becslésére. A képalkotás kimutatta az öreglyukat, a tüdőterfogatot és az intenzitás hányadost. A kapott információt használták fel a szülőknek adott tanácsadásban és a világrajövetel utáni kezelés tervezésében.

Jakobovits Antal dr.

Közegészségügy, járványügy

Tejgazdaság látogatása következtében fellépő Escherichia coli O157:H7 fertőzések okozta járvány. Crump, J. A., Sulka, A. C., Langer, A. J. és mtsai (Foodborne and Diarrheal Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, MS A-38, Centers for Disease

Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 555-560.

Escherichia coli 0157:H7 évenként 73 000 megbetegedést és becslések szerint 60 halálesetet okoz az Egyesült Államokban. Egészséges tehenek a legfőbb rezervoárok. Legtöbb járványt fertőzött étel vagy víz okozza, az állatoknak és környezetüknek egyre nagyobb szerepe van a humán fertőzések létrejöttében. Az alábbiakban közölt járvány leírása jó jellemzést nyújt a kockázati faktorokról és a fertőzési forrásokról.

A járvány. Montgomery megyében Pennsylvaniaiban és környékén 2000. szeptemberben nagyszámú *E. coli* 0157 fertőzés fordult elő. Legtöbb beteg előzőleg meglátogatott egy népszerű tejgazdaságot a megyében. Ezt a farmot évtizedek óta látogatják gyermekcsoportok, hogy lássák az állatokat. Naponta 1500–2000 látogatójuk volt. A farmon ételt és italt fogyasztanak.

Novemberben 6 haemolyticus urae-miás szindróma (HUS) és 10 hasmenés fordult elő a farm látogatói körében. A helyi közegészségügyi szervek meghívták a CDC (Centers for Disease Control and Prevention) szakembereit a járvány kockázati faktorainak, kiterjedésének tanulmányozására és a terjedés megakadályozása érdekében.

Epidemiológiai vizsgálatok. A megyei orvosok és mikrobiológiai laboratóriumok figyelmét felhívták, hogy a járvánnyal esetleg összefüggő székleteket *E. coli* 0157:H7 jelenlétére vizsgálják, és az eseteket jelentsék a megyei egészségügyi osztálynak, valamint küldjék be az izolátumokat a közegészségügyi laboratóriumoknak molekuláris tipizálásra.

Első lépésben 3 beteg kérdőíve alapján kiderült, hogy a járványban megbetegedettek a farm látogatói közül kerültek ki. Tíz nappal a látogatás után hasmenésben és HUS-ban szenvedők székletéből izolálták az *E. coli* 0157:H7 törzseket.

Telefonon keresték fel a kontrollszemélyeket, akik szeptemberben látogatták a farmot és nem volt hasmenésük. A kontrollszemélyeket kor szerint csoportosították: < 1, 1–4, 5–8, 9–12, 13–20, 21 vagy idősebb csoportokra. A kérdőív kitért az étkezésre és kézmosásra és más állatokkal való kontaktusra, és a látogatás utáni (10 napon belüli) akut hasmenésre.

Környezeti vizsgálatok. A látogatók részére rendelkezésre álló ételekből és italokból, a vizes vályúkban keletkezett biofilmekből és a megbetegedések időszakában jelen lévő állatok rectalis váladékából kitenyésztett *E.*

coli 0157:H7 izolátumok tipizálását PFGE (pulsed-field gel electrophoresis = pulzálatott gélelektroforézis) módszerrel végezték el.

Laboratóriumi vizsgálatok. Immunmagnetikus elkülönítés után szélesztették a vizsgálandó anyagot Carey-Blair-transzporttáptalajra és 48 órán belül vizsgálták. Az *E. coli* 0157:H7 izolátumokat szerológiaiilag identifikálták, toxintermelésüket enzimes immunelemzéssel határozták meg. PFGE tipizálásra az izolátumokat a CDC referencialaboratóriumába küldték. A toxingén kimutatását PCR-vizsgálattal, megfelelő primerrel végezték. A statisztikai analízist az Epi Info 6.04 CDC szerint végezték.

Eredmények. Az első 15 megerősített *E. coli* 0157:H7 okozta megbetegedés egy napon történt, ugyanakkor 36 valószínű megbetegedéssel. A betegek Pennsylvania 5 keleti területéről és New Jerseyből származtak. A betegek 37%-ának véres hasmenése, 45%-ában láz, hányás, 16%-ában HUS jelentkezett, egy betegnél vesetranszplantációra került sor, exitus nem fordult elő. A betegek nagy részénél direkt kontaktus (az állatok simogatása): juh, kecske, sertés, láma; (üszöket és teheneket távolabb tartották a közönségtől, mint a borjakat), vagy a környezet érintése volt kideríthető. A kézmosók közt kevesebb beteg fordult elő. Telefonon felhívták 19 698 családot a környéken, 4% látogatta a farmot a kérdéses időben, 16%-uknál a látogatás után 10 nappal hasmenés fordult elő. A teheneknek 15%-a volt kolonizálva *E. coli* 0157:H7-tel, a törzsek 85%-a PFGE-kép alapján azonos volt a betegektől izolált törzsekével. A tejelő tehenektől izolált *E. coli* 0157:H7 törzsek PFGE-képe is azonos volt a járványban talált törzsekkel.

Laboratóriumi eredmények. A betegekből izolált 8 *E. coli* 0157:H7 és 29 izolátum a 35 mm humán forrásból izolált törzs PFGE-képe azonos volt, és Shiga toxin 1 és toxin 2 termelőek voltak.

A tehenek nagymértékű *E. coli* 0157:H7 kolonizációja miatt irhájuknak jelentős szerepe van a környezet fertőződésében, ennek ellenére a farm dolgozóinál nem fordult elő hasmenés, feltételezhetően, az előző fertőzések során bizonyos védettségre tettek szert.

Ennek a járványnak a feldolgozása rávilágít, hogy a farmok látogatása következtében fellépő járványok lehetőségét eddig alábecsülték.

Az *E. coli* 0157:H7 hónapokig túlél a környezetben, s így az állatokkal való direkt kontaktus nélkül is forrás lehet humán fertőzéseknek.

A szerzők felhívják a figyelmet, hogy az Egyesült Államokban a tehéncsorda potenciálisan *E. coli* 0157:H7-tel kolonizáltnak tekintendő. Általában más színhelyeken is, ahol a látogatók állatokkal találkoznak, a fertőzés veszélye fennáll, és hangsúlyozni kell a kézmosás fontosságát. Ugyanez vonatkozik a háziállatok közelében élelmiszerrel foglalkozókra is.

Milch Hedda dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Egy ausztráliai gomba bizonytalanul teszi Kanadát. Hassler, D., Braun, R., Kimmig, P. (Kraichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1931.

Ritka megbetegedéssorozatot észleltek a kanadai Vancouver szigetén 1999 óta, melyet a *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* okozott (CNVG). A gomba eredetileg Ausztráliából ismert, ahol egy speciális Eucalyptus fajhoz (*Eucalyptus camaldulensis*) kapcsolódik. A *Cryptococcus* genus 37 speciest tartalmaz, de csak a *C. neoformans* humán patogén. A gomba gyakori sertés- és madárirülékben, de az emberi megbetegedésekre az AIDS hívta fel a figyelmet, melyben nem ritka opportunista kórokozó. A gatti variáns úgy ismertük, hogy kizárólag Ausztráliában fordul elő, miután az említett Eucalyptusfajjal él szimbiózisban. Megbetegedések Ausztráliában 1 az 1 millió/év fordulnak elő immunkompetensek és immundeficiensek között egyaránt. Vancouver szigetén azonban 1999 és 2001 között 24 eset fordult elő 1 millió lakosra számítva és 64%-uk immunkompetens volt. Egyidejűleg hasonló megbetegedést szenvedett számos háziállat is.

A megbetegedés forrása nem ismert, eucalyptust nem importáltak Kanadába, más fajokot – tölgyet, Douglas-fenyőt – azonban igen. Lehetséges, hogy az ágens szimbiózis-specifitása nem olyan szigorú.

A fertőzés aeroszollal történhet, a megszáradt gombák basidiosporákat tartalmaznak, melyek vékony tokkal rendelkeznek. Ez a tok az alveolusok nedves közegében felhasad, és masszív gombakötegek alakulnak ki. Az inkubációs időről biztos adatunk nincs. A megbetegedés makacs köhögéssel kezdődik. Ha a gomba tömege nagy, gyakori a haematogen terjedés,

25%-ban a megtelepedés a központi idegrendszeret érinti, és meningocephalitis jön létre. A letalitás specifikus terápia mellett is 5%, ha azonban késik a diagnózis és a gomba tömege nagy, az antimycoticus kezelés eredményessége kétséges.

A diagnózis bronchoszkópos mintavételen, majd a gomba kimutatásán alapszik. A terápiában ajánlott a Flucanazol, de magas dózissal történő, tartós adagolása szükséges.

Kétyi Iván dr.

Nukleáris medicina

A radiosynoviorthesis. Ízületi gyulladásos betegségek hatásos helyi kezelése. Gratz, S., Göbel, D., Behr, T. M. (Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Dres. Kaiser, Seelbergstrasse 11, 70372 Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 1704-1707.

Az ízületi synovia kezelésére sugárzó izotópokat használnak: 186-os rhenium, 90-es yttrium, 169-es erbium. Az intraarticularisan beadott izotópok hatására a helyi hyperaemia és synoviális bolyhok gyulladása visszafejlődik, ezzel egy időben a gyulladt sejtek aktivitása is megszűnik. Ezt követően a synovián granulációs szövet és fibrosis fejlődik ki. Ezek a jelenségek a beavatkozás után 2-3 hónappal lépnek fel. Az erek és az ízületi porcok szklerotizációja csak igen diszkrét formában történik, ugyanekkor azonban a synoviális folyadék is felszívódik. Immuncitológiai vizsgálattal a synovia mononukleáris sejtinfiltrációjának visszafejlődése mutatható ki. A kezelt ízület várhatóan 5-6 évig marad panaszmentes.

A radiosynoviorthesis javallatai:

- primer synoviagyulladás,
- rheumatoid arthritis, sacroileitis, arthritis psoriatica,
- másodlagos synoviagyulladás,
- haemofiliás véralvadászavar,
- porchondromatosis,
- a synovia egyéb villonodularis gyulladása,
- kristályarthropathiák.

A kezelés előtt három fázisú csontszcintigráfia végzendő. 1. fázis: artériás/vénás átáramlás (izotópingiográfia), 2. fázis: korai vagy vérgyülem (pool) fázis, 3. késői fázis: csontszcintigráfia.

A vizsgálat célja az esetleges polyarticularis megjelenés, és arthritis korai kimutatása. Az érintett ízületi synovia vastagságának kimutatására

az ízület ultrahangvizsgálatát kell elvégezni. A vizsgálat az esetleges Baker-cysta kimutatására is alkalmas, amelyet 3 nappal a kezelés előtt le kell szívni. Az intravénásan beadott izotóp ^{99m}Tc esetében 370 MBq aktivitású.

Ha a beteg a beavatkozás után nyugalomban tud maradni, az izotóp szcintigráfiával még 72 óra után is kimutatható az ízületben. Ha az ízület nyugalomba helyezése nem lehetséges, az izotóp a nyirokutakon keresztül részlegesen távozik, majd a nyirokutakban, a májban és a lépben tárolódik. Nagy mennyiségű izotópnak az ízületből történő kiürülésekor a nyirokláncolat is ábrázolódhat.

Mellékhatásként paraarticularis injekció esetén, valamint előrehaladott destruktív ízületi elváltozásoknál az izotóp a szűrőcsatornán keresztül visszafolyik, és a bőrön sugárkárosodást okozhat. A betegek 2%-ánál hőemelkedés, rossz közérzet észlelhető. Az izotóppal egyidőben intraarticularisan adott szteroidok növelik a hatást, csökkentik az ízület izotópkezelés utáni gyulladását. Radiológiai szempontból az ízület destruktív megáll, reparatív folyamatok azonban nem várhatóak. Az UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) adatai alapján a genetikai sugárkárosodás kockázata egy ezrelék alatt van, így a kezelés 40 év alatti betegekben is elvégezhető.

Cikkük végén a szerzők kijelentik, hogy egyetlen olyan céggel sem álltak anyagi összeköttetésben, amelyek anyagait felhasználták.

Gyenes György dr.

Onkológia

Az inoperabilis epeúti rákok palliatív kezelése. Gerhardt, T., Mey, U., Sauerbruch, T. és mtsa (PD Dr. med. F. L. Dumoulin, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Németország, e-mail: dumoulin@uni-bonn.de): Dtsch. med. Wschr., 2002, 127, 1835-1839.

Az epeúti rákok a viszonylag ritka malignus daganatok közé tartoznak (3/100 000 alatt). Felosztásukban a distalis és a (peri)hilaris (Klatskin-) daganatokat különböztetik meg. Diagnosztikájukban az ultrahang és az ERCP játszik döntő szerepet, a CT és az MR elsősorban az elkülönítő kórismezésben fontos.

A kezelésben a legjobb kilátásokat (amennyiben a folyamat és a beteg alkalmas rá) a műtét adja, a megfelelő eszszegmentum és májterület resectiójával és biliodigestív anastomossissal, újabb esetleg allogén májtranszplantációval kombinálva. A sebészi eredményeket nemcsak a rigorózus beteg kiválasztás, hanem a neoadjuváns radiokemoterápia is javítja.

A biliaris drainage a betegek palliatív kezelésében meghatározó jelentőségű. Célszerűbbnek tűnik az endoszkópos utat választani, bár az utóbbi években a percutan fémstentek is kiváló eredményeket adnak, s egyre több adat van a belső drainage érdekében végzett kombinált („randevű”) beavatkozásokról is. A cholangitis és sepsis elkerülése érdekében kétoldali drainage javasolt, vagy akár a cholangiographia halasztása (nem megfelelő desicterizálódás esetére) is csökkenti a szövődeményeket. A fémstentek mellett sok érv szól: kevesebb reimplantáció szükséges, a hospitalizációs idő rövidebb, tágabb lumen biztosítható, ami tovább fenntartható, s tumoros benővéskor mód nyílik ballonon tágtításra, lézerkezelésre, műanyag stent bevezetésére. Új locoregionális módszer az intraluminalis fotodinámiai kezelés, fényérzékenyítő anyag iv. adásával és endoszkópos lézerbesugárral.

A kemoterápiában a leggyakrabban alkalmazott szer az 5-fluorouracil, leukovorinnal, interferon-alfa-2b-vel kombinálva. A streptozotocin, antraciklinek és a mitomycin hozzáadása a hatást fokozza, de a mellékhatások számát is növeli. A cisplatin és a taxánok hatása nem meggyőző, de a gemcitabin ígéretes, ugyanakkor az irinotecan hatástalannak bizonyult. Összességében a folyamatok kemorezisztensnek, vagy legalábbis kevésbé érzékenyek tekinthetők.

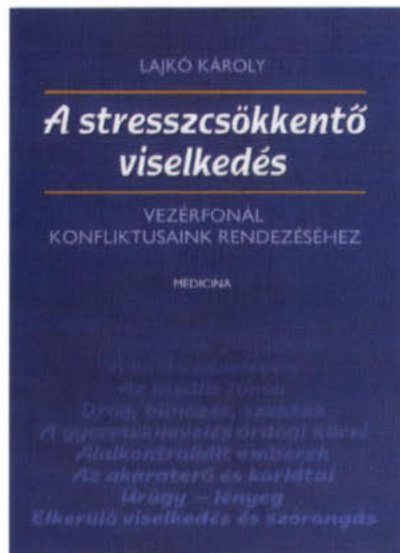
A sugárkezelésben a percutan irradiáció hatása felülmúlja az endoluminalis brachytherápiát. Az intraoperatív sugárkezeléssel kombinálva is – javítani látszik a túlélésen, de a kis esetszámok miatt végleges következtetések levonása nehéz.

Összefoglalva megállapítható, hogy az epeúti rákok interdiszciplináris kezelést igényelnek. Első lépésben mindig meg kell vizsgálni a célszerűen centrumokban végzett műtét lehetőségét, ennek lehetetlensége esetén mindenképpen biztosítani kell megfelelő drainage révén az epeelfolyást. A locoregionális módszerek (fotodinámiai kezelés, radioterápia) kevesebb mellékhatással járnak, mint a kemoterápia, s nemcsak az életminőségen javítanak, hanem a túlélés meghosszabbításával is járnak.

Pikó Béla dr.

Lajkó Károly:
A stresszcökkentő viselkedés
Vezérfonál konfliktusaink
rendezéséhez

Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002



Előző könyvének (Viselkedésünk és lelki egyensúlyunk) sikere után ismét hatalmas vállalkozásba fogott a szerző. A tudományos megközelítés korszerű eredményeit közérthető formában, a nagyközönség számára is emészthető módon, ugyanakkor az élet minden egyes területére kiterjedően tárja elénk. Lajkó Károly a modern behaviorizmus egyik legjelentősebb hazai képviselője. Könyvében szerencsésen ötvöződik a tudományos alaposág, a teoretikus szigor, s a gyakorló pszichiáter több évtizedes tapasztalata.

Mindenekelőtt igyekszik meggyőzni az olvasót arról, hogy a korszerű tudomány hasznos segítséget nyújthat bonyolulttá vált életünk mindennapi problémáinak sikeres megoldásában. A stresszhelyzetek leküzdése során ugyanakkor embertársaink szempontjait is figyelembe kell vennünk. A könyv alkotója a stressznek (kissé kitágított) fogalmát részletesen meghatározza, s a viselkedés egészének rendszerébe állítja. A második fejezet a viselkedésszabályozásának modern, behaviorista-kontextualista alapelveit tárgyalja azon a

szinten, amely a megcélzott olvasóközönség számára érthető. Előadásmódja ugyanakkor teljesen szakszerű, nem leegyszerűsítő és vulgarizáló. Könyvében mindvégig ragaszkodik elméleti alapállásához, s csak rövid bekezdésekben utal más megközelítésekre. Az általa képviselt paradigmával gyakran szembeállítja a közelebbről nem definiált „hagyományos” szemléletmódot. Külön érdekessége e fejezetnek, hogy az „akarati” sokat vitatott kérdését kontextuális megközelítésben tárgyalja.

A következő fejezet a stresszcökkentés alapelveit tárgyalja, előtérbe állítva kellően nem méltatott szempontokat (rejtett stresszek, kritikus személyek stb.). A könyv negyedik, fő fejezete képezi a munka gerincét, s az olvasó számára rendkívül szemléletes példákon keresztül az emberi életciklus egyes állomásait használja vezérfonalként (gyermekkor, párválasztás, házasság, időskor stb.). Az így kiemelt csomópontok tipikus stresszhelyzeteit (valós? konstruált?) párbeszédeken keresztül világítja meg, rámutatva a szerinte helyes megoldási módokra. Mind az elméleti fejtegetésekből, mind a gyakorlati példákból egy nagy tapasztalatú, mélyégesen humánus beállítottságú szakértő nézetei tükröződnek vissza. Az ember életének lényeges fordulót, az itti felbukkanó problémákat tárgyalva a szakszerűség hűvös „álarca” mögött egy optimista kicsengésű üzenet köszön vissza: eszköz van a kezünkben ahhoz, hogy életünk minősége kevesebb feszültséggel, több sikerrel és örömmel telítődjék.

A záró fejezetekben egyéb, gyakori élethelyzeteket tárgyal (egyes patológiás állapotok, válás, magány), illetve a viselkedéstan általánosításából levonható következtetéseket fogalmaz meg. Rendkívül hasznos, hogy a viselkedéstani szakkifejezéseknek egy részletes glosszáriumát, valamint egy tárgymutatót is csatol az imponáló méretű (346 oldal) könyvhöz. Külön kiemelendő szerkesztési érdem, hogy a fejezetek végén egy elemző összefoglalást olvashatunk.

Az általános méltatáson túlmenően az olvasó figyelmét külön fel kell hívunk a könyv egyes, kiemelkedően magas színvonalú elemzéseire. Ilyenek például az akarattal kapcsola-

tos fejtegetések, ahol az e fogalomhoz kapcsolódó tévhiteket próbálja eloszlatni (86. és következő oldalak), vagy a nyelvi metaforákkal kapcsolatos eszmefuttatások stílárán is ragyogó szakasza (82. és következő oldalak).

A szakértő olvasó ugyanakkor nem hallgathatja el, hogy benne a könyv olvastán bizonyos aggályok és kifogások is felmerülnek.

Mindenekelőtt a szerzőnek a „viselkedéstanhoz” való szinte elkötelezett ragaszkodását kell kiemelnünk. Mintha ez lenne az egyetlen üdvözítő látásmód az emberi problémák kezelésében, s minden más megközelítés globálisan „hagyományosnak” minősül. Jellemző, hogy az ezredfordulón meghatározó kognitív nézőpontról említés se történik. Ennek tudható be, hogy a szerző sokszor indokolatlanul is polemizál bizonyos, közelebbről meg nem határozott nézetekkel, mint ha saját álláspontját folyamatosan támadások ellen kellene megvédenie. Sőt, ezt a védekező beállítódást a stresszcökkentő stratégiákon belül is előtérbe állítja. Az emberi magatartás összetettségét többször is hangsúlyozza. Néhol mégis a leegyszerűsítő redukcionizmus csábításának enged. Például az emberközi kapcsolatokat nem egy helyen (pl. a 17. oldalon) a támadás-védekezés sémára redukálja.

A viselkedés operáns vezérlése, a jutalmazás-büntetés kettőse a skinneri hagyományokra nyúlik vissza. Lajkó dr. e területnek elismert szakértője. Ugyanakkor számára is nyilvánvaló (mint erre számos helyen utalás történik), hogy az emberi viselkedés rendkívül összetett erők hatása alatt formálódik. A könyv egészéből mégis hiányzik a magatartás önvezéreltségének kellő súllyal való megjelenítése, s így a szerző egy determinált ember képét vetíti elénk.

Az olvasónak egyébként is gondot okozhat a szerző interpretációjában tükröződő „viselkedéstan” emberképe. Egyes megállapítások erősen vitathatóak. Például, „az emberek nem törődnének a mi érdekeinkkel, ha ebből semmiféle hátrányuk nem származna” (159. old.). Ez a kijelentés éles ellentétben áll a szerzőnek a szeretetről szóló, többször visszatérő magasroptú megállapításával is.

Bár a szerző stílusa mindvégig olvasmányos, a szöveg befogadását nehezíti, hogy túl sokat foglalkozik általánosságokkal, „elvekkel”, ott is, ahol inkább gyakorlati példákra lenne szükség. Kívánatos lett volna az esetleírásokat, példákat eltérő betűtípussal szedni, s a lényegi mondanivalót ezáltal kiemelni.

Lajkó dr. újabb könyve a hazai pszichológiai könyvkiadás igen jelen-

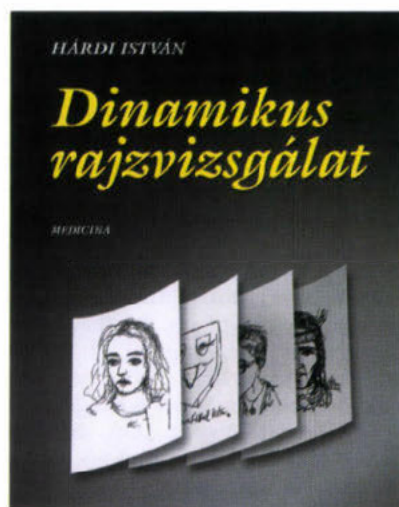
tős eseménye. Ragyogó példája annak a rendkívül nehéz feladatnak, miként lehet egy tudományterületet a magas szintű tudományosság mellett közérthetően, olvashatóan, élvezetesen előadni. Sajnálatos, hogy a tudományos közélet az ilyen típusú munkákat kevésbé értékeli.

A Medicina Könyvkiadó a könyvet a tőle megszokott, magas színvonalon adta az olvasó kezébe.

Tringer László dr.

Hárdi István: Dinamikus rajzvizsgálat

Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002.
333 oldal



A hazai hivatásos gyógyítók széles köre ismeri és használja Hárدي Istvánnak az orvoslás és a mentálhigiéné alapvető kérdéseit tárgyaló munkáit, mint a 6. kiadást megért „Pszichológia a betegágyánál” (1998), a „Lelki egészségvédelem” (1997) és ez utóbbi tárgykörhöz sorolhatóan szerkesztett – borzongatóan aktuális – „Az agresszió világa” (2000).

Az 1983-as monográfiában és számos közleményben ismertetett dinamikus rajzvizsgálat, mint pszichodiagnosztikus módszer, noha rendkívül informatív és heurisztikus értékű, azonban csak egy szűkebb szakembercsoportnak szólt. Eddig! Ugyanis e recenzió tárgyát képező könyv nem csupán a módszer továbbfejlesztését, klinikai alkalmazásainak kitérítését, példatárának gazdagodását hozta magával, hanem a törzsanyagát (azaz az emberábrázolás fejlődését, általános és speciális kórtanát s ennek vizsgálatait) – I. a II–XII. fejezeteket – a vizuálisan érzékelhető világ megjelenítésének tágabb problematikájában

ágyazza (I. a bevezető diagramot a 11. oldalon.). A szerző beavat a képi kifejeződés pszichopatológiájának történetébe (1. fejezet). Áttekinti ezen belül a pszichiátriai betegek képzőtevékenységét és műveik fontosabb külföldi lelőhelyeit, hazai gyűjteményeit (Pécs, Budapest, Pomáz), és bemutatja e tudományágban tevékenykedő kortársaink munkásságát.

Részletesen foglalkozik a képi kreativitás elméletével, pszichoanalitikus koncepciójával, az alkohol-, ill. a pszichózis és az alkotókészség összefüggéseivel és jelentős magyar művészek – Gulácsy, Munkácsy – életművéből közül betegségeik alakította illusztratív példákat (XIII. fejezet).

Hárدي felfedi és elemzi a képi alkotáskor diagnosztikus értékükön túlmutató sokrétű terápiás hatásait, szerepüket a munkaképesség fenntartásában és megítélésében, a fogyatékos elméjük rehabilitációjában és a pszichiátriai betegek rehabilitációjában (XIV. fejezet). végül rövid, de kiválóan illusztrált ismertetést nyújt a grafittiről és terápiás hasznosíthatóságáról (XV. fejezet).

Fókuszáljuk az ismertetést a diagnosztikus módszerre és klinikai felhasználására. Vajon milyen meglátások nyomán konstruálta meg Hárدي a dinamikus rajzvizsgálatot (DRV)?

Miközben nagy figyelmet szenteltek a gyermekrajzok esztétikai értékének és életkort, ill. intelligenciaszintet kifejezőnek vélt emberábrázolásaiknak, addig az átlagos képességű felnőtt rajzait általános érdeklődéshány kísérte. Hárدي felismerte, hogy a gyermekrajzok illanó varázsa után nem azonos nívón reked meg, szűkül el úgy 12-13 év körül a személy grafikai produkciója, hanem pl. ember- vagy állatrajzában egy reá jellemző és leírható fejlődési szinten. Ez a stabil személyiségszint, miként pl. az írásé is, ugyanakkor külső hatásokra érzékenyen reagál. Például pszichoaktív szerekre, elektrokonvulzióra vagy mentális zavarok esetén (schizofrenia, affektív kórképek, dementia) kifejezett, jellemző regresszív (esetleg reverzibilis) formákat ölt, amelyek sorozatos összehasonlító vizsgálattal és szérián belüli konfrontációval, egybevetve a betegség evolútív aspektusával, értékes diagnosztikus támpontokat nyújthatnak. Ezt a dinamikát kedvező hatások (terápia, rehabilitáció, ritkán a spontán remissziók) keresztetik, tompítják avagy emerszen módon – azaz az előzményekből nem levezethetően – új, érdekes formákkal gazdagítják.

Mi változott Hárدي DRV-módszerében az ember-, ill. állatrajzok 50 éves gyűjtése és feldolgozása nyomán?

A csak elektronikus adatbázisok számaival mérhető egyéni gyűjtése – 15 578 betegről származó 83 201 rajza – kiegészülve a követők, pl. Sehringer heidelbergi anyagával, megerősítette a személyiségszintek eredeti leírását és viszonyítási értéküket. Az empirikus tapasztalatokat, pl. a rajzok térbeli arányait, egyes fenomenológiai jellegzetességeit alátámasztották Vass Z. újabb, számítógépes pszichológiai kísérletei. Hárدي óvatosságát, hogy tartózkodott beteggyógyszereinek nevesítésétől és csak hatástani csoportokra utalt, az elmúlt fél évszázad pszichofarmakológiai „boom”-ja utólag is igazolta. A pszichiátriai nozológia 50 éves fejlődésével azonban – amint a szerző is elismeri – nem tartottak lépést az általa használt diagnosztikai kategóriák. De vajon szükséges-e bármilyen, pl. más, a DRV-nál bonyolultabb, hosszadalmasabb pszichodiagnosztikai tesztől konkrét betegségforma igazolását vagy elvetését várni? Recenzius szerint egyáltalán nem, még az egyébként oly karakterisztikus alkoholos kórképek emberábrázolásainak sem ez a funkciója. A pszichopatológiai tünetek feltárása és a betegségdynamika megjelenítése (pl. regresszió, kiürülés, organikus leépülés, szétesés) várható el. Egyébként a Hárদিনál gyakran bíralt „akut állapot” megjelölést újabban a sürgősségi pszichiátria a bármely eredetű, tehát nem noszspecifikus, heveny tébolytűnetek kiemelésére használja. Másrészt, amikor Hárدي az ötvenes években a schizofrenia produktív, akut tünettánát a krónikus formák elsivárosodásával állította szembe, mintegy elébe ment a mai szemléletben elkülönülő pozitív és negatív pszichotikus szimptomáknak. A sorozatos összehasonlító rajzvizsgálatok alkalmasak megragadni és szembesíteni a mentális zavar destruáló jellegét a pszichózis személyiséget és élettörténetet is tükröző új képződményeivel, és megjelölni a betegségzajlás irányvonalait.

A fő témát – a dinamikus rajzvizsgálatot – keretbe foglaló fejezetek sorrendjén lehetne ugyan vitatkozni, de eme vezérszólam és az egész mű hangzásvilága a kiváló szerkesztésnek köszönhetően harmonikusan illeszkedik egymáshoz, és kifejezésre juttatja a szerző eredeti, nemzetközileg elismert és idézett hozzájárulását az emberképi kifejezőmódjának kiismeréséhez önnönábrázolásain keresztül.

Ez a komplex tárgykör – amelyre recenzius szerint e kötet címe is utalhatna – sajnálatosan hiányzik az elmegógyászat és magatartástudományok kézikönyveiből, de a segítő diszciplínák képviselőin kívül számít-

hat az alkotáslélektannal, a művészettörténelemmel és -pedagógiával, s más rokon szakmákkal foglalkozók érdeklődésére. Élvezetessé teszi az album olvasását jó tagoltsága, a nagyszámú ábra és szép kivitelű színes kép, a magas színvonalú nyomda-technika.

Moussong-Kovács Erzsébet dr.

A daganatos fájdalom csillapítása

Új, ingyenes szakorvosi kézikönyv
Magyar Rákellenes Liga, Budapest, 2002.

Az emberiség történetét végigkíséri a fájdalom elleni küzdelem. A fájdalom patomechanizmusának felderítése ma sem ért véget, de az érzelmek és a fájdalom közötti összefüggés platói felfedezése óta már sokat lépett előre az orvostudomány. Ebben a témában új, ingyenes szakorvosi kézikönyvet jelentetett meg a közelmúltban a Magyar Rákellenes Liga, mely a rákbetegek fájdalomcsillapításának alapelveivel, gyakorlati kérdéseivel és az alkalmazható módszerekkel, kezelésekkel kapcsolatos hasznos tudnivalókat és irányelveket tartalmaz.

2002. április 17-én Budapesten volt az a sajtótájékoztató, ahol dr. Vasváry Artúrné, a Magyar Rákellenes Liga elnöke, bemutatta az új könyvet a sajtó érdeklődő képviselőinek.

A dr. Telekes András és dr. Horváth Zsolt szerzőpáros nemcsak a szakorvosok, hanem a rákbetegekkel kapcsolatba kerülő orvostársadalom minden tagjához szóló tanulságos és hasznos olvasmányt állított össze.

A fájdalom a daganatos betegségekhez társuló tünetek egyike, a betegek életminőségét rontó, a betegek által leggyesztöbbséggel tartott jelenség, amely hozzávetőleg az újonnan diagnosztizált betegek egynegyedében, a kezelésben részesülők egyharmadában és az előrehaladott állapotú betegek háromnegyedében jelen van. A daganatos eredetű fájdalom speciális jellegzettsége, hogy több helyre lokalizálódhat, különféle szindrómák formájában jelenhet meg, az egy időben meglévő fájdalmak etiológiája eltérő lehet, az akut és krónikus fájdalom pedig párhuzamosan lehet jelen. Mind terjedelmében (tartós vagy rapszodikus), mind jellegében (szúró, égő, nyomó, tompa), mind pedig a háttérben álló kiváltó okok tekintetében rendkívül változatos formákat mutathat.

A daganatos fájdalom változatos megjelenési formáinak ismeretében fontos az, hogy a tumoros betegek orvosai megfelelően felkészültek legyenek a fájdalomcsillapítás hosszú távú megoldására. A tumoros betegek – összetett kezelést igénylő – ellátásának alapvető feltétele, hogy az orvos olyan ismeretekkel rendelkezzen, melynek alapján komplex terápiás tervet állíthat össze.

A könyv szerzői állítják, hogy a gyakran sikertelen fájdalomcsillapítás a fájdalom nem megfelelő felismeréséből ered. A végkövetkeztetés az, hogy e területen akkor érhető el siker, ha átfogó, minden részletre kiterjedő kezelési tervet állítunk össze. E terv felállításához szükséges a beteg panaszainak részletes elemzése, a fájdalomszindrómák azonosítása, és a rendelkezésre álló kezelési módok alapos ismerete. Ezenkívül vizsgálni kell a beteg pszichés, fizikális, szociális és mentális állapotát is. A részletes anamnézisnek ki kell terjednie a fájdalom időfüggésére, intenzitására, topográfiájára, minőségére, illetve a fokozó/enyhítő faktorokra egyaránt.

A könyv részletesen taglalja a fájdalomcsillapítás alapelveit, valamint a fájdalom átfogó felmérésére vonatkozó elméleti tanácsokkal látja el az olvasókat. Tárgyalja a fájdalomcsillapítás gyakorlati kérdéseit, melynek során a daganatos fájdalom csillapítására alkalmazható terápiás módszerek indikációja, kivitelezése és azok hatékonyságával kapcsolatos általános tapasztalatok egyaránt említésre kerülnek.

A könyv visszatérő üzenetként fogalmazza meg azt, hogy a betegek bátorítása, ösztönzése, lelki támogatása elengedhetetlenül szükséges ahhoz, hogy a kezeléssel kapcsolatos félelmeiket eloszlatthassuk. A gondoskodó odafigyelés megalapozza a terápia hatékonyságát és ezáltal önmagában is fájdalomcsillapító hatású lehet.

Bárkovits Sarolta

Zaja Roland: Angyalok szárnyán

Magánkiadás, Markaz, 2002

Autizmus. Nehezen érthető, nehezen hozzáférhető világ, mely falat állít az autisták és a többi ember közé. Zaja Roland könyve megkísérli feltárni ezt az ismeretlent. „Gyűjts egy gyertyát a lelkemben, s akkor lelátsz a legmélyére” – üzeni Ricsi, egy hat éves autista gyermek.

A könyv a Gyöngyösi Autista Segítő Központ ifjú lakóinak bemutatkozása, feltárulkozása. A sorok az egyedüllétről, a meg nem értettségről, a szeretet, az elfogadás utáni vágyról szólnak. A viselkedési furcsaságok, sztereotípiák, a megszokotthoz való ragaszkodás mögött igazi érző gyermekszívek állnak. Mindezt könnyű elfelejteni a mindennapok rohanásában, e teljesítménycentrikus, anyagi világban.

Ádi, hatéves kislány álma az állandóságot, a mindennapi ismerős tárgyak okozta megnyugvást, az ismeretlentől való rettegés mutatja: „Álmomban felültem egy villamosra. A villamos a síneken megy. Tudja, hol kell mennie és nem tér el a sínekről sosem. Ezért szeretek ülni a villamoson. Nem szeretek leszállni a villamosról, mert akkor nem tudom, hogy hová kell mennem. A villamos tudja, hogy neki hová kell mennie, mert egy kötött pályán halad. Én nem tudom, hogy hová kell mennem, meg hogy honnan jöttem, meg hogy ki vagyok itt... A villamos tudja, hogy neki hová kell mennie, mert a sín viszi oda, ahová mennie kell. A sín elviszi mindig oda, ahová ő egyébként soha nem jutna el. Úgy hogy én sem jutok el. Csak oda, ahová elvisz az anyukám. De magamtól oda nem tudnék elmenni, ahová elvisz az anyukám.”

Cinti az általa érzett boldogságról, a „repkedésről” szól: „Ott mélyen, legbelül, a lelkemből szokott szólni egy dal. Ez a dal mindig akkor szól, amikor boldog vagyok. Olyankor, a legszebben szól ez a dal. És ez a dalam állandóan a fülemben van. Hogyha szeretetet kapok a felnőttektől, a dal erősödni kezd a fülemben, és ilyenkor be kell fogni, és örülnök, és boldog vagyok és repkedek örömben, mert szól a dal. Szól a dal!”

A könyv írója az autista gyermekek között él és szolgál. Teszi ezt egész lényével, egész hitével. „Megerintette és elvarázsolta az a kinyílni vágyó, folyton rettegő, magányos élet, ami az autisták álmait és ébredéseit birtokolja. És felébredt benne a vágy, hogy megossa ezt mindenki-vel.” – írja róla Varga Györgyi a könyv előszavában. Roland érzéseinek keresztül bepillantást nyerünk az autizmussal küzdő gyermekek, családok, nevelők nehézségeibe és örömeibe, álmaiba, vágyaiba, félelmeibe és egész valóságába.

Kiss Enikő dr.

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. december 1. és december 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Ebixa 10 mg filmtabletta	Lundbeck	memantine	10 mg	Alzheimer-kór gyógyszere
Ebixa 10 mg/g cseppek	Lundbeck	memantine	10 mg/g	Alzheimer-kór gyógyszere
No-Spalgin tablettá	Sanofi-Synthélabo	codeine + paracetamol*	8 mg + 500*	Lázcsillapító kombináció
Minerva draszté	Schering AG	cyproterone*	2 mg	Antiandrogén + ösztrogén
Furosemid AL 500 tablettá	Aliud	furosemide	500 mg	Diuretikum
Bronchipret filmtablettá	Bionorica	extr. thymi vulgaris	128 mg	Expectorans
Bronchipret cseppek	Bionorica	extr. thymi vulgaris	500 mg	Expectorans
Deep Relief gé	Mentholatum Co	ibuprofen	0,05 g/1g	Helyi ízületi fájd. csökk.
Intraglobin CP 5% immunglobulin oldat	Biotest Hungaria	immunglobulin	-	Immunológiai készítmény
Lipidil 67 M kapszula	Lab. Fournier	fenofibrate	67 mg	Lipidszintcsökkentő
Lipidil 267 M kapszula	Lab. Fournier	fenofibrate	267 mg	Lipidszintcsökkentő
Bisoprolol-ratiopharm 5 mg filmtablettá	Ratiopharm	bisoprolol	5 mg	Béta-receptor-blockoló
Bisoprolol-ratiopharm 10 mg filmtablettá	Ratiopharm	bisoprolol	10 mg	Béta-receptor-blockoló
Vessel due F 250 LSU kapszula	Alfa Wassermann	sulodexide	250 LSU	Antifibrinolyticum
Ultratechnekow Tc generátor 21,50 G	Mallinckrodt	izotópdiaosztikum, in vivo	-	Radiofarmakon
Ultratechnekow Tc generátor 25,80 G	Mallinckrodt	izotópdiaosztikum, in vivo	-	Radiofarmakon
Zoloft 20 mg/ml oldat	Pfizer	sertraline	20 mg/ml	Antidepresszáns
Cefadroxil Merck 500 mg kapszula	Merck	cefadroxil	500 mg	Béta-lactam antibiotikum
Cefadroxil Merck 1000 mg filmtablettá	Merck	cefadroxil	1000 mg	Béta-lactam antibiotikum
Cefadroxil Merck 500 mg/5 ml Ultratechnekow Tc generátor 30,10 G	Merck Mallinckrodt	cefadroxil izotópdiaosztikum, in vivo	500 mg/5 ml -	Béta-lactam antibiotikum Radiofarmakon
Ultratechnekow Tc generátor 34,40 G	Mallinckrodt	izotópdiaosztikum, in vivo	-	Radiofarmakon
Ultratechnekow Tc generátor 43,00 G	Mallinckrodt	izotópdiaosztikum, in vivo	-	Radiofarmakon
Sufentanil Torrex 50 mcg/10ml	Torrex	sufentanil	50 mcg/10 ml	Általános érzéstelenítő
Sufentanil Torrex 250 mcg/5ml	Torrex	sufentanil	250 mcg/5 ml	Általános érzéstelenítő
Sufentanil Torrex 1000 mcg/20ml	Torrex	sufentanil	1000 mcg/20 ml	Általános érzéstelenítő
20% Human albumin infúzió 50 ml	Human	vaccina	-	Vaccina
20% Human albumin infúzió 100 ml	Human	vaccina	-	Vaccina
Ilomedin 20 mcg injekció	Schering AG	iloprost	20 mcg	Antithromboticum
Trevis kapszula	Chr. Hansen A/S	vaccina	-	Vaccina
Pneumovax 23 injekció	MSD	vaccina	-	Vaccina
Vaxigrip junior vakcina fecskendőben	Aventis Pasteur	vaccina	-	Vaccina
Marfarin 1 mg tablettá	Merck	warfarin	1 mg	Antithromboticum
Marfarin 3 mg tablettá	Merck	warfarin	3 mg	Antithromboticum
Marfarin 5 mg tablettá	Merck	warfarin	5 mg	Antithromboticum

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Avaxim vakcina fecskendőben	Aventis Pasteur	vaccina	–	Vaccina
Twinrix gyermek vakcina fecskendőben	GSK	vaccina	–	Vaccina
Twinrix felnőtt vakcina fecskendőben	GSK	vaccina	–	Vaccina
Typherix vakcina fecskendőben	GSK	vaccina	–	Vaccina
Havrix 1440 vakcina fecskendőben	GSK	vaccina	–	Vaccina
Havrix 720 Junior hepatitis A vakcina	GSK	vaccina	–	Vaccina
Act-HIB vakcina	Aventis Pasteur	vaccina	–	Vaccina
Tetracog injekció fecskendőben	Aventis Pasteur	vaccina	–	Vaccina
Tetracog injekció	Aventis Pasteur	vaccina	–	Vaccina
Merckformin 1000 mg tabletta	Merck	metformin	1000 mg	Oralis antidiabeticum

A *-tel jelölt készítményekben, csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne – OGYI-Törzskönyvező Önálló Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Az alapítvány székhelye:
Budapest, V. Nádor u. 7.

Kérjük, hogy személyi jövedelemadójuk 1%-ának felajánlásával járuljanak hozzá célkitűzéseink megvalósításához.

Minden támogatónkak köszönetünket fejezzük ki.

Dr. Lapis Károly
a Kuratórium elnöke

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** következő közös programját *2003. március 17-én (hétfőn) 14³⁰* órai kezdettel tartja.

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

„A szakmai kommunikáció diagnosztikus jelentősége hétköznapijainkban” (MRE Budapesti Szekció esettanulmányai)

Előadók:

Dr. Domoki Magdolna
Dr. László Gábor
Dr. Maár Ildikó

Dr. Major Annamária

Dr. Tandari Magdolna

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Felhívás a Hemingway Alapítvány 2003. évi

„Dr. Szabó György-díj” jelölésére
A Hemingway Alapítvány Kuratóriuma felhívja az egészségügyi ellátásban, az orvosi kutatásban, oktatásban résztvevő intézmények és intézetek munkatársainak figyelmét, hogy a „Dr. Szabó György-díj”-ra felterjesztést lehet tenni. Az írásban benyújtott – rövid szakmai javaslatlall és curriculum vitae-vel ellátott – jelölések beküldési határideje: *2003. május 30.*
Cím: Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj” Kuratóriuma, 1072 Budapest, Nagydiófa u. 8.
A Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj”-át, amellyel ez évben egymillió-kettőszázezer forint ösztöndíj illeti meg a kitüntetett – a beérkezett jelölések és a kuratórium egyhangú döntése alapján – 2003. októberében ünnepléses keretek között adják át.

Felhívás

SZJA 1%-ának felajánlására az 1996. évi CXXXVI. törvény rendelkezéseinek megfelelően a „*Simor Pál Rákkutató Alapítvány*” támogatására.

Az alapítvány célja:

A rák kutatása és gyógyítása területén jelentős eredményeket elérő tudományos és gyakorlati tevékenység elősegítése és díjazása, különös tekintettel a hasnyálmirigyrák megelőzésére és gyógyítására.

A Fővárosi Bíróság nyilvántartási sorszáma: 7243

Az alapítvány adószáma:

18092039-1-41

Az alapítvány OTP-nél vezetett számlaszáma:

11705008-20463045

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.

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-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.

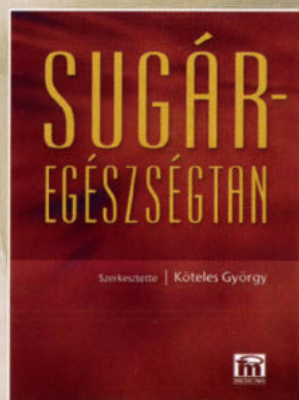
Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

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 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: 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

Új terápiás javallatok!

 **Aflamin**[®]
aceclofenac 100 mg

Derekas előnyt szerezhetsz Aflaminnal!

***Már különböző fájdalmas állapotokban is!
DERÉKFÁJÁS, fogfájás, primer dysmenorrhoea.***

 RICHTER GEDEON RT.

 Almirall Prodesfarma

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 11. szám

2003. március 16.

560 Ft

A máj sejtszintű és molekuláris eltérései szepszisben és szisztémás gyulladáso-
válaszreakció (SIRS) szindrómában 499

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Mozgásprogramok hatékonysága a lipidanycsere zavaraiiban 507

Lipidszintcsökkentő kezelés és rhabdomyolysis 515

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az egyetemek szerepe a progresszív betegellátás rendszerében 523

RITKA KÓRKÉPEK

Eosinophil gastritis gyomorrákot utánzó formája 529

IN MEMORIAM

Förgeteg János sebészfőorvos születésének 100. évfordulóján 533

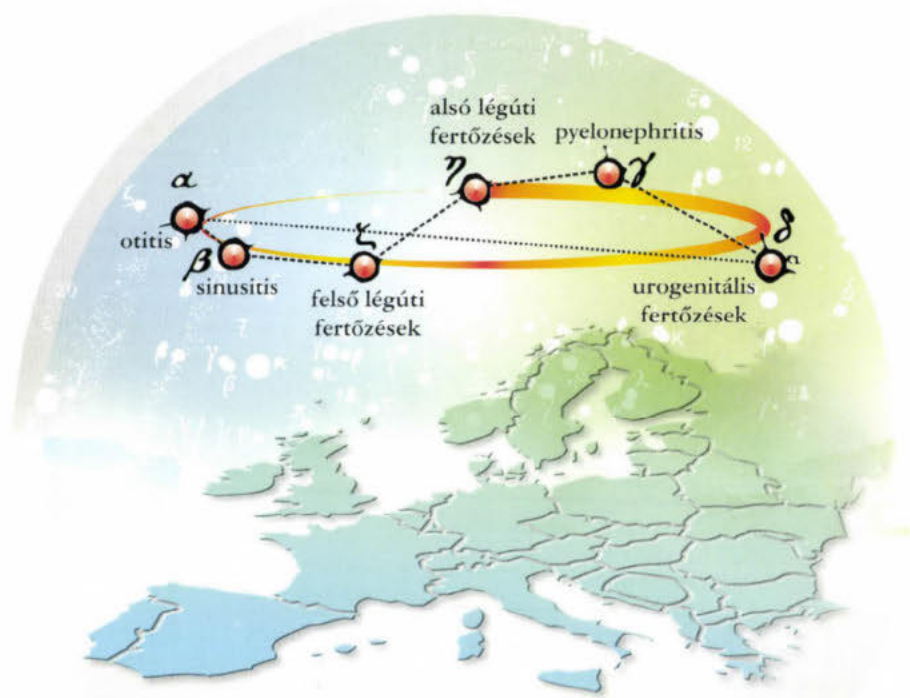
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 535

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 541

HÍREK 543



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



Suprax[®]
c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•
napi egyszeri adagolás

•
nincs ismert interakció

•
kedvező rezisztencia viszonyok



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
 Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773
 További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 11. szám – 2003. március 16.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Gracynski 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 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 11. szám – 2003. március 16.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 16., 2003. Volume 144. No. 11.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A máj sejtszintű és molekuláris eltérései szepszisben és szisztémás gyulladásoz válaszreakció (SIRS) szindrómában
Romics László dr. jr., Frenzl György dr., Szabó Gyöngyi dr. 499

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Mozgásprogramok hatékonysága a lipidanyagcsere zavaraiában
Apor Péter dr. 507

Lipidszintcsökkentő kezelés és rhabdomyolysis
Paragh György dr., Balogh Zoltán dr., Romics László dr. 515

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az egyetemek szerepe a progresszív betegellátás rendszerében
Bonz Imre dr., Sebestyén Andor dr. 523

RITKA KÖRKÉPEK

Eosinophil gastritis gyomorrákot utánzó formája
Bori Rita dr., Cserni Gábor dr. 529

IN MEMORIAM

Förgeteg János sebészfőorvos születésének 100. évfordulóján
Förgeteg Ildikó 533

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 535

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 541

HÍREK 543

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK 544

Alterations on the cellular and molecular level in the liver during sepsis and SIRS
Romics, L. jr., Frenzl, Gy., Szabó, Gy. 499

REVIEW OF LITERATURA

Effects of the regular physical activity on lipid disorders
Apor, P. 507

Lipid lowering therapy and rhabdomyolysis
Paragh, Gy., Balogh, Z., Romics, L. 515

ORIGINAL ARTICLES

The role of medical schools in progressive health care
Bonz, I., Sebestyén, A. 523

RARITIES

Eosinophilic gastritis simulating gastric carcinoma
Bori, R., Cserni, G. 529

IN MEMORIAM

On the birth centenary of János Förgeteg head surgent
Förgeteg, I. 533

FROM THE LITERATURE 535

LETTERS TO THE EDITOR 541

NEWS 543

A máj sejtszintű és molekuláris eltérései szepszisben és szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) szindrómában

Romics László dr. jr.¹, Frenzl György dr.² és Szabó Gyöngyi dr.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika, Budapest (igazgató: Ondrejka Pál dr.)¹

Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, Department of Anesthesiology, Boston, MA (igazgató: Simon Gelman dr.)²

University of Massachusetts Medical School, Department of Medicine, Worcester, MA (igazgató: Robert W. Finberg dr.)³

Az összefoglaló értekezésben a szerzők a szepszisben és a szisztémás gyulladásos válaszreakció szindrómában kialakuló sejtszintű és molekuláris folyamatokat ismertetik. Összefoglalják a májat alkotó főbb sejtek eltérő szerepét az endotoxin detoxifikációjában és az immunválasz kialakításában, részletesen elemzik az egyes sejtek által termelt gyulladásos mediátorok funkcióját. Bemutatják a nitrogén-monoxid és a szén-monoxid kettős szerepét, kitérnek az akut fázisfehérjék és a hő sokkfehérjék funkciójára. Részletes leírást adnak a Toll-like receptorok és jelátvivő rendszerük lehetséges szerepéről szepszisben, végül elemzik a májsejtek apoptózisához vezető különböző mechanizmusokat és a közelmúlt néhány terápiás kísérletét.

Kulcsszavak: szepszis, máj, citokin, nitrogén-monoxid, hő-sokkfehérjék, lipopoliszacharid-receptorok, apoptózis

Alterations on the cellular and molecular level in the liver during sepsis and SIRS. This paper provides a review on the changes in the molecular and cellular level of the liver during sepsis and systemic immune response syndrome. The different function of the various liver cells and their mediators are analyzed. Dual role of nitric-oxide and carbon-monoxide are discussed followed by an overview about acute phase proteins and heat shock proteins in septic liver. A detailed description is presented on the role of the Toll-like receptors and their signaling pathways in the liver during sepsis and systemic immune response syndrome. Finally, the possible mechanisms leading to apoptosis of the liver cells are shown and the most recent therapeutical challenges are discussed.

Key words: sepsis, liver, cytokine, nitric-oxide, heat shock proteins, lipopolysaccharide receptors, apoptosis

A szepszis egy klinikai tünetegyüttes, melyben a kórokozók szisztémás immunválaszt váltanak ki, és ez végül sokszervi elégtelenséghez, halálhoz vezethet. A fertőzés egy patofiziológiai láncreakciót indít el, melyet hipermetabolizmus, láz, hypotensio, szöveti hypoxia és leukocytosis jellemez (1. táblázat) (50).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Rövidítések: AFP = akut fázisprotein; bsep = epesav export pumpa; BPI = bakteriális permeabilitást fokozó fehérje; CARS = kompenzatorikus gyulladáscellenes válaszreakció; DIC = disszeminált intravaszkuláris koaguláció; ERK = extracelluláris szignál által szabályozott kináz; GSH = redukált glutation; HDL = high density lipoprotein; HO-1,-2 = hemoxigenáz 1,2; Hsp = hő-sokkfehérje; ICAM-1 = intracelluláris adhéziós molekula 1; IFN γ = interferon- γ ; IL = interleukin; IL-1R = interleukin-1-receptor; IL-1Ra = interleukin-1-receptor-antagonista; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz; IRAK = interleukin-1-receptorhoz társult proteinkináz; LBP = lipopoliszacharid-kötő fehérje; LPS = lipopoliszacharid; LT B_4 = leukotrién B $_4$; MAPK = mitogén által aktivált proteinkináz; MIP = macrophaggaatól fehérje; MnSOD = mitokondriális szuperoxid dizmutáz; MRP2 = multidrug rezisztencia fehérje 2; MyD88 = myeloid differenciálódási faktor 88; NF- κ B = nukleáris faktor κ B; PAF = thrombocyt-aktiváló faktor; PAMP = patogénekre jellemző molekuláris elrendeződés; PGE $_2$ = prosztaglandin E $_2$; PPAR = peroxisome activated receptor; SIRS = szisztémás gyulladásos válaszreakció; TF = szöveti faktor; TLR = toll-like receptor; TNF α = tumornekrózis faktor- α ; TGF β = tumornevekedési faktor- β ; TRAF6 = tumornekrózis faktor receptor által aktivált faktor; VCAM = vaszkuláris sejtadhéziós molekula

1. táblázat: A szepszis és a SIRS definíciója és klinikai tünetei

Klinikai jellemzők	Érték
Testhőmérséklet	< 36 °C vagy > 38 °C
Szívfrekvencia	> 90/perc
Tachypnoe vagy PaCO $_2$	> 20/perc vagy PaCO $_2$ < 44,3 kPa
Leukocyták vagy neutrophilek	> 12 \times 10 9 /l vagy < 4 \times 10 9 /l vagy éretlen neutrophilek > 10%

Szepszis = fertőzés által kiváltott szisztémás immunreakció, melyben a fenti tünetek közül legalább kettő megnyilvánul; SIRS = legalább kettő klinikai tünet megnyilvánulása kimutatható infekciós ágens nélkül; PaCO $_2$ = szén-dioxid parciális nyomás

A szepszis betegek mortalitása 16% körüli, a szepszis sok kialakulása esetén ez a szám azonban 40–60%-ra emelkedik. A SIRS (systemic inflammatory response syndrome) fogalmát az American College of Chest Physicians és a Society of Critical Care Medicine vezette be: a SIRS egy generalizált gyulladásos válaszreakció, mely tüneteiben azonos a szepszis sokkal, de infekció nem mutatható ki a szervezetben és kiváltó oka leggyakrabban súlyos trauma. A szepszis és a súlyos trauma azonos patofiziológiai láncreakciót eredményez (39).

SIRS-ben és szepszisben a májnak kettős szerepe van, forrása és célszerve is a gyulladásos mediáto-

roknak. A májban található a legtöbb macrophag (Kupffer-sejt), melyek felveszik a bakteriális endotoxint és kiváltják a gyulladásos immunválaszt, ezért a májnak szepszisben kulcsszerepe van (1). Szeptikus sokkban, sokszervi elégtelenségben a máj progresszív diszfunkciója alakul ki.

A szepszisben kialakuló májfunkciós zavar lehet primer vagy szekunder. A primer forma leginkább közvetlenül szeptikus sokk vagy sokkba került beteg reszuszcitációja után alakul ki, elsősorban szisztémás keringési és mikrokeringési zavarok következtében (20).

Ennek következményei a DIC (disszeminált intravaszkuláris koaguláció), a csökkent laktát- és aminosav-kiválasztás és a hypoglykaemiát okozó csökkent glukoneogenezis és glikogenolízis. A hepatocyták és azok mitokondriumainak károsodása az aminotranszferázok kiszabadulásához vezet a májsejtekből. SIRS-ben és sokszervi elégtelenségben kialakulhat akut fulmináns májelégtelenség is, mely 56%-ban társul SIRS-szel (9). A hepatocyták károsodása kialakulhat endotoxin és TNF α hatására a mikrocirkuláció lényegesebb megváltozása nélkül is. A szepszisben kialakuló szekunder májfunkciós zavar tehát a nagy mennyiségben felszabaduló bakteriális endotoxin és az általa kiváltott gyulladásos mediátor termelődés következménye.

Hisztopatológiailag a legfontosabb elváltozás az intrahepatikus cholestasis, illetve az ehhez társuló Kupffer-sejt-hyperplasia, a mononukleáris sejtek portalis infiltrációja és a steatosis. A szepszisben kialakuló cholestasis oka elsősorban a jelentős endotoxaemia, mely a gyulladásos mediátorokon keresztül a transzporter fehérjék jelentős down-regulációját okozzák. Ilyen pl. a basolateralis Na-függő epesavtranszporter, a canalicularis anionkonjugált transzporter multidrug rezisztencia protein 2 (MRP2) és az epesavexport pumpa (bsep) (46).

Az immunválasz kialakításában résztvevő sejtek

A szepszisben kialakult májfunkciós zavarok a máj parenchymasejtjei, rezidens macrophagjai és a bevándorolt gyulladásos sejtek által termelt mediátorok hatásainak együttes következménye. Ebben elsősorban a Kupffer-sejtek, a hepatocyták, a sinusoidok endothelsejtjei, illetve a kemokinek hatására a májba vándorolt neutrophilek vesznek részt (1. ábra) (1).

Az aktivált Kupffer-sejtek gyulladásos citokineket (TNF α , IL-1, IL-6 és IL-12), nitrogén-monoxidot, reaktív oxigén gyököket, eikozanoidokat (8) és kemokineket termelnek (4). Endotoxin hatására fokozódik az IL-8 termelődése, ami szintén elősegíti a neutrophil granulocyták migrációját. A Kupffer-sejtek által termelt leukotrién B₄ (LTB₄) és TNF- α serkenti a neutrophilek bevándorlását a májba. Az aktivált neutrophilek integrineket és L-szelektint termelnek, melyek elősegítik a neutrophilek átmeneti tapadását

az endothelsejtekhez, ami fontos kezdeti lépése a májparenchymába történő további migrációnak (13). A parenchymában a neutrophil granulocyták reaktív oxigén gyököket és proteázokat termelnek, melyek a hepatocyták funkciózavarát okozzák (44). A neutrophil granulocyták tehát a szepszisben kialakult májkárosodás legfontosabb effektorsejtjei.

A hepatocyták felszínén megtalálható a legtöbb gyulladásos mediátor receptora, melyeken keresztül fokozódik az aminosav-felvétel, ureagenezis, koagulációs faktorok, komplementfaktorok, akut fázis-proteinek és antiproteolitikus enzimek termelődése.

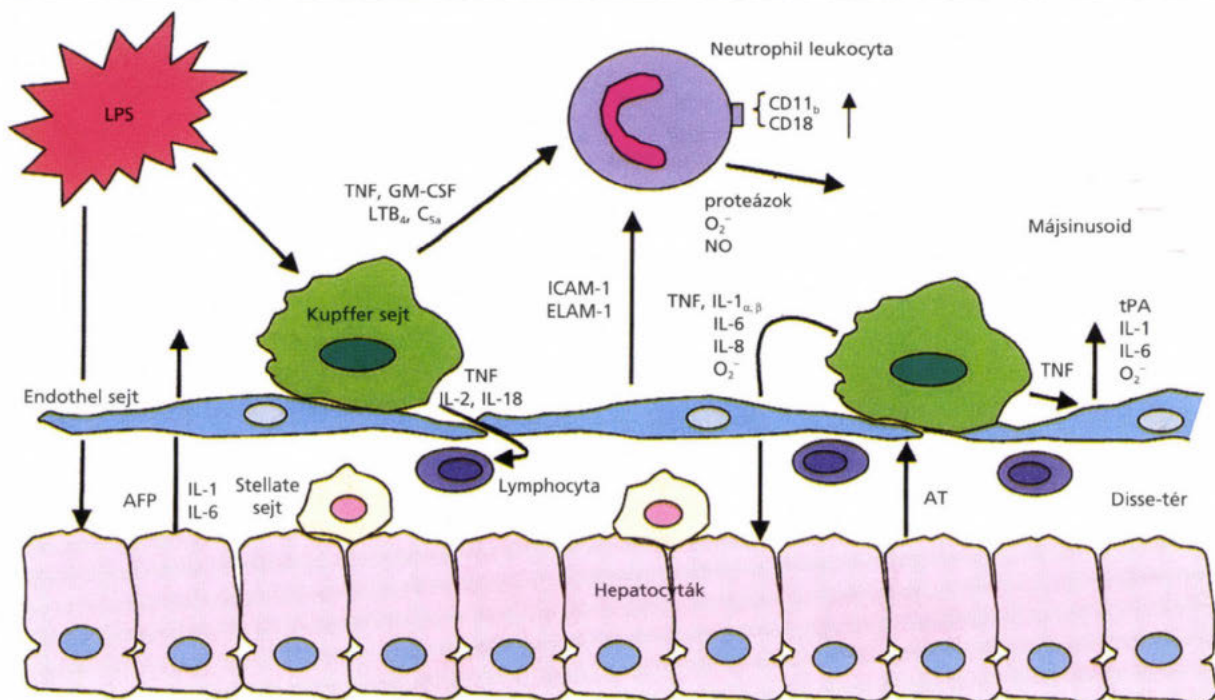
A máj endothelsejtjei a hepatocyták közelében találhatóak a sinusoidokban, szoros kontaktusban a Kupffer-sejtekkel és az adherens neutrophilekkel. Az endothelsejtek a szeptikus májban elősegítik a gyulladásos folyamatokat és a koagulációt (48). Egészséges májban az endothelsejtek spontán termelnek IL-1-et és IL-6-ot, ez a folyamat tovább fokozható endotoxin adásával (32). Az endothelsejtek nitrogén-monoxidot (NO) és szén-monoxidot (CO) is termelnek egészséges és szeptikus májban egyaránt, melyek fontos szerepet töltenek be a szisztémás és – kisebb mértékben – a hepaticus keringés regulációjában (7).

A fent említett sejtek mellett további rezidens és bevándorolt immunsejtek, illetve a máj stellate sejtjei fontosak a szepszisben és SIRS-ben bekövetkező májelváltozások kialakításában.

Az endotoxin detoxifikációja a májban

Radioaktív izotóppal jelölt endotoxin intravénás injekciója után 5 perccel az endotoxin 50%-a kimutatható a máj Kupffer-sejtjeiben. Kimutatták azt is, hogy a hepatocytáknak is jelentős szerepe van az endotoxin eliminációjában, amikor gadolínium kloriddal inaktiválták a Kupffer sejteket (37). Cirrhosisban és alkoholos májbetegségben azonban csökken az endotoxin detoxifikációja. Az LPS detoxifikációjának fontos elemei az LPS-kötő protein (LBP), a bakteriális permeabilitást fokozó fehérje (BPI), a szérum amiloid és a lipoproteinek (27, 33, 29). Az LBP és BPI befolyásolja az LPS és receptorának (CD14) interakcióját, a lipoproteinek pedig képesek az endotoxint megkötni és inaktiválni. A lipoproteinszint csökkénesekor emelkedik a TNF α -szint és a mortalitás fokozódik, ezzel ellentétben az emelkedett lipoproteinszint csökkenti a mortalitást és a gyulladásos mediátorok felszabadulását (22).

Szeptikus betegekben gyakran igen alacsony a HDL- és az apo A-1 szint, míg kimutatták azt is, hogy az apolipoprotein E gátolja az LPS által kiváltott citokintermelést és a TNF- α termelődését humán monocytákban (42). Lipoproteinek hatására az endotoxint nem a Kupffer-sejtek, hanem a máj parenchymasejtjei veszik fel és választják ki az epeutakba, ahol azok inaktiválódnak, majd a széklettel kiürülnek (1).



1. ábra: Kupffer-sejtek, hepatocyták, neutrophil granulocyták és endothelsejtek interakciója a májban szepszisben és SIRS-ben
 AFP = akut fázisfehérje; AT = antitrombin; ELAM-4 = E-szelektin 4; GM-CSF = granulocytá-macrophag kolóniasztimuláló faktor; ICAM-1 = intracelluláris adhéziós molekula 1; IL = interleukin; LPS = lipopoliszacharid; LTB₄ = leukotrién B₄; NO = nitrogén-monoxid; O₂⁻ = szuperoxidion; TNF α = tumornekrózis faktor- α ; tPA = szöveti plazminogén aktivátor

Gyulladáskeltő citokinek és kemotaktikus faktorok

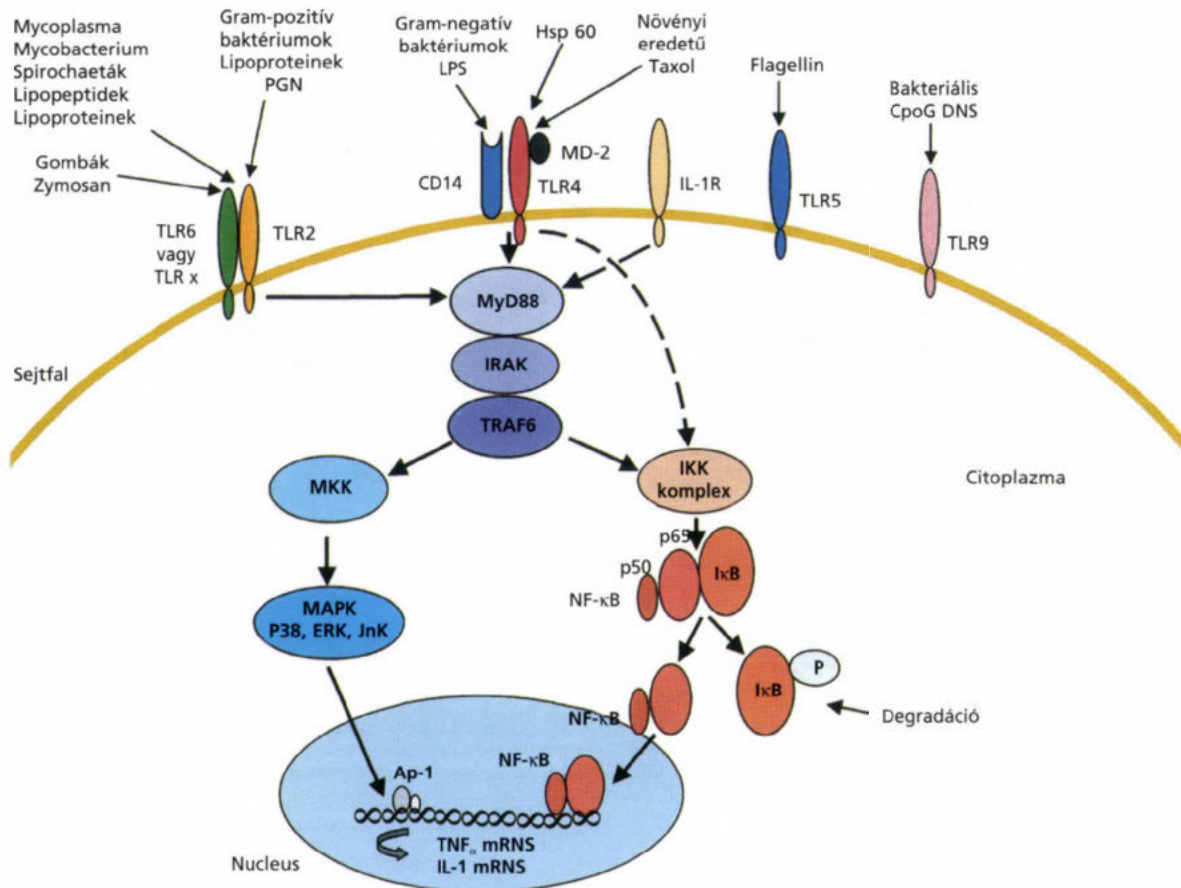
Normális körülmények között a Kupffer-sejtekre és a hepatocytákra folyamatosan hat a portális keringésen keresztül beáramló kis mennyiségű LPS, alapállapotban a sejtek gyulladáskeltő citokin termelése azonban minimális. Endotoxin adás után jelentősen emelkedik a máj és a szérumban a citokinszintje (2. ábra). A fontosabb gyulladáskeltő citokinek a TNF α , az IL-1 α , az IL-1 β , az IL-6 és az IL-12. Önkénteseknek adott endotoxin hatására 1 óra belül a TNF α -szint tetőzött, 2 óra múlva az IL-6- és az IL-8-tetőzött, 3 óra múlva pedig a gyulladáscsökkentő IL-10-szint volt a legmagasabb (43). A gyulladáskeltő citokinek felszabadulásának szekvenciája rágszálókban és *in vitro* izolált patkány Kupffer-sejtekben hasonló az emberben mérthez. A gyulladáskeltő válaszreakció kialakításában az egyes citokineknek megkülönböztetett szerepük van, habár hatásukban jelentős hasonlóságok is tapasztalhatóak.

A TNF α , egy 17 kD súlyú protein, biológiailag aktív trimert képezve két eltérő molekulásúlyú receptorhoz kötődik (I. típus 55 kD, II. típus 75 kD molekulásúlyú). Az I-es típusú TNF α -receptor aktiválása elég a TNF α hatásának létrejöttéhez, mely citotoxikus reakciót okoz, az endothelsejtekben fokozza az adhéziós molekulák expresszióját és aktiválja az NF- κ B transzkripciósfaktort. A TNF α hatására nem csak a gyulladáskeltő, hanem a májregenerációban részt vevő mediátorok termelődé-

se is fokozódik (12). Részleges hepatectomia után a TNF α az egyik legfontosabb mediátora a regenerációnak. Egészséges patkány májában TNF α hatására a hepatocyták proliferációja indul meg. Ugyanakkor számos faktort írtak le, melyek szenszitivizálják a májat a TNF α által kiváltott sejtthálára, pl. farmakológiai anyagok, krónikus alkoholadagolás, obesitas és egyes baktériumok (pl. *Propionibacterium acnes*). Munkacsoportunk még nem közölt adatai szerint zsírmájban a peroxisome activated receptorok (PPAR) fontos szerepet játszanak a TNF α által kiváltott májkárosodás ellensúlyozásában.

Az IL-1-et elsősorban a monocyták termelik, de endotoxin hatására a Kupffer-sejtekben is fokozódik az IL-1 α és az IL-1 β mRNS transzkripciója. Az IL-1 α és az IL-1 β ugyanazon receptorhoz kötődik (IL-1 R), hatásuk gátlható IL-1-receptor-antagonistával (IL-1 Ra). A TNF α és az IL-1 biológiai hatása sokban hasonló, adása a szepszis tünetegyüttesét váltja ki kísérleti állatokban (8, 12). Az IL-1 és a TNF α egymás toxikus hatását kölcsönösen erősíti.

Az IL-6 fontos szerepet tölt be SIRS-ben és szepszisben a gyulladáskeltő citokin cascade kialakításában, akut fázisfehérjék (AFP) termelődésében (48), gyulladáscsökkentő mediátorok aktiválásában. Ezenkívül az IL-6 serkenti az immunoglobulinok termelődését, fokozza a T-sejtek és a megakaryocyták proliferációját és differenciálódását, elősegíti az NK-sejtek (natural killer sejtek) aktivációját. Az IL-6 hatása gp130 függő. Emberben az IL-6 adása kevésbé súlyos klinikai tünetekkel jár, mint a TNF α vagy az IL-1 adása. Az IL-6 egyéb gyulladáscsökkentő hatása is ismert, gátolja a monocytákban az endotoxin által kiváltott TNF α és IL-1 termelődést (15).



2. ábra: A fontosabb toll-like receptorok (TLR) és azok jelátvivő rendszere

TLR = toll-like receptor; PGN = peptidoglikán; LPS = lipopoliszacharid; Hsp 60 = hő sokkprotein 60; MyD 88 = myeloid differenciálódási faktor 88; IRAK = interleukin-1-receptorhoz társult proteinkináz; TRAF6 = tumornekrózis faktor receptor által aktivált faktor; MKK = p38 mitogén által aktivált proteinkinázok; JnK = c-Jun NH₂-terminál kináz; IKK = IκB kináz; NF-κB = nucleáris faktor κB; IL-1 = interleukin 1; TNFα = tumornekrózis faktor-α; mRNS = messenger RNS

Az IL-12-t a monocyták és a dendritikus sejtek termelik; fokozza a T-sejtek és az NK-sejtek IFN γ -termelését és aktiválja a Th₁ típusú T-sejteket. Az IL-12 két alegységből tevődik össze (p35 és p40), de csak a p70 heterodimer fejt ki biológiai aktivitást. Az IL-12 és IFN γ kölcsönösen fokozza egymás szintézisét és erősítik az endotoxin hatását monocytákon és macrophagokon.

Szeptikus májban a lokálisan termelődő kemotaktikus faktorok hatására elsősorban neutrophil granulocyták sequestrálódnak. A kemotaktikus faktorokat macrophagok, endothelsejtek és hepatocyták termelik endotoxin vagy gyulladási mediátorok hatására. A komplement faktorok (főleg C5a) és az LTB₄ is jelentős szerepet tölt be a neutrophilek migrációjában, hatásukra szuperoxidion szabadul fel a neutrophilekből.

Gyulladásellenes citokinek

A felfokozott immunreakció ellensúlyozására a szervezetben gyulladásellenes citokinek is termelődnek. Ilyen az IL-4, IL-10, IL-13, transforming growth fac-

tor- β (TGF- β), a glukokortikoidok és a prosztaglandin E₂ (PGE₂). A gyulladási citokinek hatása blokkolható azok szolúbilis receptoraival (sIL-1R, sTNFRp75, sTNFRp55, sIL-1Ra) (13). A sepszisben kialakult gyulladásellenes válaszreakció (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome) csökkenti a gyulladási citokinek termelődését és azok hatását, habár a sepszis későbbi fázisaiban az immunválasz túlzott gátlása hajlamosíthat oportunisták fertőzésekre.

Az IL-10-et a Th₂ típusú T-helper sejtek, B-sejtek és monocyták/macrophagok termelik, gátolják az aktivált monocyták/macrophagok gyulladási citokín (TNF α , IL-1, IL-12) termelését. Az IL-10 gátolja az antigénspecifikus T-sejt-proliferációt és IL-12-fel szabadulást, azaz Th₁ típusú immunválaszt. IL-10-deficiens egerek gyulladási citokín termelése fokozottabb és mortalitásuk magasabb LPS adása után. Endotoxinnal kezelt egereknek adott IL-10 csökkentette a gyulladási citokinek termelését és mérsékelte a letalitást is. Habár az IL-13 – amely IL-10-hez hasonló hatású – nem detektálható a sepsztikus betegek szérumában, exogén IL-13 bevitelle csökkentette az LPS által okozott letalitást kísérletes állatmodellekben (26). Rágcsálókban sepszisben a máj

Kupffer-sejtjeiben, illetve a tüdőben és a vesében lokálisan megnövekedett IL-13-szinteket mértek, de a szisztémás keringésben nem volt mérhető IL-13, mely valószínűsíti, hogy az IL-13 lokálisan fejti ki gyulladáscsökkentő hatását. IL-13 elleni antitestek hatására fokozódik a kemokintermelés (MIP-2, MIP-1) és TNF α -termelés, illetve növekszik a neutrophilek migrációja a szövetekbe (6).

Transforming growth factor β (TGF β) a monocyta/macrophag sejtek terméke, a májban a Kupffer-sejtek termelik. Általános gyulladáscsökkentő hatása van a gyulladáscsökkentő citokinek termelésének csökkentése révén, gátolja a T-sejt-proliferációt és az antigénprezentációt, illetve aktiválja a májban a stellate sejteket, aminek eredménye a fokozott kollagén-depozíció.

Nitrogén-monoxid és szén-monoxid

Egészséges körülmények között a máj perfúziója egyenletes, patológiás körülmények között (szepszis, hypovolaemiás sokk, ischaemiás-reperfúziós sérülés, cirrhosis) azonban lényegesen megváltozik. A megváltozott perfúzió a szerv működésének további romlását eredményezi. A máj sinusoidjai simaizomsejtekkel nem rendelkeznek, ezért az átáramlást elsősorban a Disse-térben elhelyezkedő stellate és endothel sejtek nitrogén-oxid-termelése szabályozza.

A szén-monoxid (CO) a májperfúzió legfontosabb regulátora. Endogén CO kizárólag a hemoxigenáz (HO) által lebontott hem molekulából keletkezik, a HO egyrészt konstitutív úton expresszálódik a máj parenchymasejtjeiben (HO-2), másrészt indukív formájában a Kupffer-sejtekben (HO-1) fordul elő. Szepszisben, haemolysisben, hepatocellularis necrosisban vagy apoptózisban fokozódik a hem turnover, ami fokozott CO-felszabadulásban nyilvánul meg, ezáltal csökken a sinusoidokban az áramlási rezisztencia. A CO jelátvivő rendszere nem teljesen ismert. A HO-1 fokozott termelésében szerepet játszik az extracelluláris signal-regulated kinase (ERK), a p38 kinase és a mitogen activated protein kinase (MAPK) szignál. Fokális májsérülés vagy trauma esetén a lokálisan felszabadult CO helyi hyperaemiát okoz, ami jótékony hatású lehet. Ezt bizonyítja, hogy a HO-1 overexpressziója csökkenti az oxidatív stressz által okozott gyulladást és endothelsejt-károsodást. Az azonban még nem tisztázott, hogy szepszisben vagy ischaemiában a megnövekedett CO-termelés jótékony vagy kártékony hatású-e. Kísérletesen létrehozott endotoxaemiában az NO és a CO gátlása (HbO $_2$) vagy az NO egyedüli gátlása (met-Hb) jelentős vasoconstrictiót és cholestasist eredményezett (25). Ugyanebben a modellben CO adása csökkentette a májsérülést, ami valószínűsíti a CO protektív hatását oxidatív stresszben.

A nitrogén-monoxidnak összetett szerepe van szepszisben és SIRS-ben, szabályozza a vérnyomást, részt vesz a neurotransmisszióban és az antimikrobiális immunválasz kialakításában (7). Az indukív

nitrogén-monoxid-szintetáz (iNOS) expressziója protektív és káros hatású is lehet szepszisben és SIRS-ben. A simaizomsejtek és endothelsejtek iNOS expressziója vasodilatációt és hypotenziót eredményez szepszisben. Az iNOS és NO fokozott termelése szepszisben a hyperdinamiás fázist követően jelentkezik, és nem csak a májban, de a vesében és a vékonybelekben is megtalálható (19). Az NO egyrészt fenntartja a megfelelő szöveti perfúziót, gátolja a vérlemezkék aggregációját és fenntartja a hasi szervek perfúzióját (13). Az NO másrészt káros hatású is lehet a reaktív oxigén gyök képzésén keresztül, reakcióba tud lépni a szuperoxiddal (O $_2^-$) és peroxinitritté alakul (ONOO $^-$). Annak ellenére, hogy a peroxinitrit féléletideje igen rövid (1 s), mégis kifejti káros hatását. A sejtek peroxinitritfüggő károsodása függ az intracelluláris redukált glutation (GSH) tartalmuktól; a GSH mennyiségének kísérletes csökkentése fokozza a sejt-károsodást endotoxaemiában (41). A mitokondriumok különösen érzékenyek a peroxinitrit által okozott károsodásra. A peroxinitrit gátolja az MnSOD-t (mitokondriális szuperoxid dizmutáz), mely inaktíválná a szuperoxidot, a mitokondriális fehérjék oxidációja révén kinyílnak az ún. permeability transition pore (PTP) csatornák és kalciumbeáramlás, mitokondriális depolarizáció és citokrom C-felszabadulás történik a citoplazmában, ami apoptosist és necrosist idéz elő.

Koagulációs kaskád és akut fázisfehérjék

Szeptikus állapotban felszabaduló mediátorok, gyulladáscsökkentő citokinek, endotoxin és vazóaktív anyagok hatására a hepatocyták koagulációs és komplement faktorokat, antiproteolitikus enzimeket és akut fázisfehérjéket (AFP) termelnek (20). Az akut fázisfehérjék főleg máj eredetű plazmafehérjék, melyeknek szintje legalább 25%-kal megemelkedik gyulladásban (ún. pozitív AFP-k). Egyes, máj által termelt fehérjék szintje azonban csökken gyulladásban (pl. albumin), ezek az ún. negatív AFP-k (1). Az AFP-szintet elsősorban a Kupffer-sejtek által termelt citokinek szabályozzák, ellensúlyozva a gyulladáscsökkentő citokinek hatását (20). Az α_1 -antitripszin antiproteináz aktivitással rendelkezik, inaktíválja az extracelluláris elasztázt és egyéb proteázokat, melyeket szepszisben az aktivált leukocyták termelnek (20). További hepatikus scavenger AFP a cöruoplazmin és az α_2 -makroglobulin, melyek inaktíválni képesek a reaktív oxigén gyököket (20). Az AFP-k fontos szerepet játszanak a szepszisben kialakult hypercoagulációs állapotokban is (48). A máj csökkent protein C és antitrombin III szintézisének következménye a csökkent antikoagulációs aktivitás, amely egyik kórelőjele a szepszis progressziójának (8). A C-reaktív fehérje kulcsszerepet játszik a megfelelő antimikrobiális immunválasz kialakításában, fokozza a szöveti faktor (TF) expresszióját a mononuclearis sejtekben és neutrophilekben, amely első lépése a koagulációs

kaszkád extrinsic aktiválásának (34). A C-reaktív fehérje szintén aktiválja a komplementrendszeret a klasszikus úton keresztül.

Hősokkfehérjék

Gyulladásban és szepszisben kialakuló láz a hypothalamicus termális receptorok aktivációjának eredménye. Szepszisben a láz és a hőszokkfehérjék (Hsp) fokozott expressziója citoprotektív hatású a májban (45). Az Hsp 70, Hsp 27 és Hsp 110 elsősorban a hő elleni ellenállásban fontos (2, 3). Hsp 70 antiapoptotikus hatású, ezt a hatást képes a kaszkádok aktiválódása előtt és után is kifejteni, illetve fokozza a mitokondriális ATP-szintézist, elősegíti a de novo szintetizált citokróm C transzportját a mitokondriumba (35). Hsp 27 egyrészt növeli a celluláris GSH-szintet, másrészt közvetlenül képes semlegesíteni az oxidált fehérjéket a chaperonokhoz hasonló aktivitása által, így indirekt és direkt módon is védi a sejteket a reaktív oxigén gyökök ellen (36). Számos kísérlet bizonyította, hogy kísérletesen hőkezelt állatok védettebbek endotoxinsokk és szepszis ellen (49). Az állatok túlélése korrelációban volt a Hsp 70 fokozott expressziójával, kisebb tüdő- és májkárosodás, illetve hemodinamikai zavar alakult ki a hőkezelt állatokban. A hőszokkfehérjék a gyulladásos citokinek downregulációján keresztül fejtik ki protektív hatásukat, a hőkezelt állatokban az endotoxin által indukált TNF α -, IL-1- és IL-6-indukció mérsékeltebb volt. A citokintermelés gátlásán kívül a hőszokkfehérjék csökkentik az endotoxin által okozott apoptosist a májban (49). A hemoxigenáz 1 (HO-1), a hem lebontásában kulcsfontosságú enzim, más néven Hsp 32, szintén az AFP-k családjába tartozik. Az Hsp 32 termelését a májban az oxidatív stressz és az endotoxin indukálja, és szintén protektív szerepe van az LPS által okozott oxidatív sejt-károsodás kivédésében (5).

Az LPS-receptorok és jelátvivő rendszerek

Az evolúció során számos olyan receptor fejlődött ki, mely a mikroorganizmusok egy ősi molekuláris elrendeződést ismer fel (PAMP – pathogen associated molecular patterns), amely a magasabb szintű eukaryota sejteken nem található meg. Ezeket a phagocytákon található speciális receptorokat ún. pattern recognition receptoroknak hívják (17), melyek vagy a phagocytosist, vagy a gyulladásos molekulák termelését befolyásolják. *Janeway és munkatársai* írták le először a Drosophila toll receptor humán megfelelőjét, amit később TLR4-nek neveztek el (2. ábra). Ezidáig 10 különböző emlős toll-like receptort (TLR) írtak le (17). A jelenlegi álláspont szerint a TLR2 központi szerepet játszik a Gram-pozitív baktériumok és gom-

bák felismerésében, míg a TLR4 elsősorban a Gram-negatív baktériumok felismerésében fontos (28). Az LPS, a Gram-negatív baktériumfal külső rétegének egy glikolipid komponense, mely az öröklött immunválaszt képes aktiválni a CD14-receptoron keresztül. Az LPS a lipoprotein binding protein (LBP) segítségével kötődik a CD14-receptorhoz, amely nem rendelkezik citoplazmikus résszel, hanem a TLR4 receptorral való interakciója szükséges a jelátvivő rendszer aktiválásához. A CD14 és az LBP jelentősen fokozza az LPS által kiváltott TLR2 és TLR4 aktivációt, de CD14-receptor jelenléte nem feltétlenül szükséges a TLR4 aktivációjához (14). A TLR-receptorok intracelluláris része igen hasonló az I-es típusú IL-1-receptor (IL-1R) citoplazmikus doménjához (2. ábra). A hepatocyták és Kupffer-sejtek is rendelkeznek CD14-receptorokkal, és mindkét sejt típus aktiválódik LPS hatására. Endotoxaemiában a CD14 mRNS és fehérje, illetve a TLR2 mRNS szint emelkedését mutatták ki patkány hepatocytákban, mely folyamat TNF α és IL-1 β által mediált (47). Még nem közölt eredményeink szerint egy kísérletes állatmodellben – melyben egy Gram-pozitív baktérium (*Propionibacterium acnes*) előkezelés jelentősen fokozza az LPS általi májkárosodást – nem csak az LPS-receptorrendszerének, hanem a TLR2-receptoroknak is központi szerepe van. Egérmodellben a TLR4 mRNS szint 3 órával az LPS adása után megemelkedett a májban. Laboratóriumunk kísérletei arra utalnak, hogy LPS adása jelentősen fokozza a TLR2-receptor transzkripcióját is az egér májában, a maximális indukció LPS adása után 4–6 órával mérhető.

A CD14 és a TLR-aktiváció a MAP-kináz és NF- κ B aktivációjához és gyulladásos citokinek felszabadulásához vezet (2. ábra). A legtöbb gyulladásos citokin, kemokin és stressz által indukált fehérje promotorjához képes az NF- κ B kötődni, és így aktiválni a gén transzkripcióját. Az NF- κ B aktivációját megelőzi a gátló κ B (I κ B) azonnali foszforilációja a citoplazmában, ami a funkcionálisan aktív heterodimer kialakulását eredményezi a p65 (RelA) és p50 alegységekből. A p65/50 heterodimer egyéb nukleáris regulációs fehérjékkel együtt transzlokálódik a nukleuszba és kötődik különböző gyulladásos fehérjék promotor régiójához, aktiválva azok transzkripcióját. A gyulladásos citokinek (TNF α , IL-1 β és IL-6) a májban a hepatocyták basolateralis membránján elhelyezkedő receptorokhoz kötődnek, és aktiválják azokat a szignáltranszdukciós rendszereket, melyek végül az egyes nukleáris regulációs faktorok aktivációjához és nukleáris transzlokációjához vezetnek a hepatocytákban. Ezek közül a fontosabbak a már említett nuclear regulatory factor κ B (NF- κ B), activation protein 1 (AP1; cjun/cfos heterodimer), signal transducers and activators of transcription (STAT proteinek) és a nuclear factor IL-6 (NF-IL-6).

A fent említett nukleáris regulációs faktorokon kívül fontos szerepet tölt be a hepatocyták aktivációjában a béltraktusban termelődő noradrenalin. Kísérletesen kialakított szepszisben emelkedett noradrenalin szintet detektáltak a vena portae-ban, majd enterectomia után jelentősen csökkent a portalis

noradrenalin szint, csökkent a hepatocyták által szekretált TNF α , IL-1 β és IL-6 szintje. Patkányban, a sepszis akut fázisában a megnövekedett glutation turnover legalább 40%-ban hozzájárult a fokozott ciszteinfelhasználáshoz (38). A proteinkináz A (PKA) egy cAMP-függő proteinkináz, amely részt vesz a glukogenezisben és glukoneogenezisben. Sepszis korai fázisában a PKA aktivitása változatlan, késői fázisban azonban jelentősen csökken az I-es típusú PKA aktivitása patkányban (40). PKA inaktivációja fontos szerepet játszhat a sepszis késői fázisában kialakuló hypoglykaemiában. A proteinkináz C aktivitása szintén megváltozik sepszisben, ami az előbbiekkal együtt fontos a sepszisben megváltozott májsejtanyagcserében.

Apoptosis

SIRS-ben és sepszisben kialakuló sokszervi elégtelenség hátterében meghúzódó egyik folyamat a szervspecifikus sejthalál. A sejthalál lehet necrosis, mely egy inzultus következtében kialakuló közvetlen folyamat, vagy programozott sejthalál, amikor a sejtek egy speciális molekuláris kaszkád révén aktívan vesznek részt önpusztításukban. Májkárosodás a sokszervi elégtelenség korai szakaszában alakul ki típusosan és emelkedett aminotranszferáz- és LDH-szintek jellemzik. Az LPS és TNF α a hepatocyták apoptosist képes okozni kísérletes egérmockokban, TNF α elleni antitest kezelés viszont mérsékli az apoptosist. Különböző állatmodellekben az apoptosist indukciója sepszisben eltérő (30). Apoptosis kialakításában hepatocytákban és egyéb sejtípusokban elsősorban 3 receptor vesz részt: Fas, TNFR1 és 2, és a TRAF/FADD kaszkád, mely interakcióban van az antiapoptotikus NF- κ B-vel (30). Fas signaling gátlása csökkentette a májsérülést és javította a máj vérátáramlását kísérletes sepszisben (11).

Terápiás lehetőségek sepszisben és SIRS-ben

Az intenzív terápiás lehetőségek fejlődése ellenére a sepszis miatt kezelt betegek mortalitása igen magas. Korai sepszisben és SIRS-ben kialakult inadekvátan fokozott immunválasz, majd a következményes immunodepresszió a különböző terápiás mechanizmusok célpontja. Elsősorban az LPS signaling és a gyulladásos citokinek hatásának gátlása került az érdeklődés középpontjába. Különböző kísérletek, melyek a lipopoliszacharid gátlásán alapultak, nem bizonyultak sikeresnek. Az LPS egyik alkotóeleme, a lipid A ellen kifejlesztett antitestek, a CD14-receptor ellenes antitestek, az LPS binding protein vagy a polymyxin B (LPS-hez kötődik és azt hatástalanítja) hemoperfúziója sem hozott egyértelműen javulást (13, 23). Patkánymodellben nagy dózisu intravenás im-

munoglobulin-G csökkentette a microvascularis gyulladásos reakciót és fokozta a Kupffer-sejtek phagocytá aktivitását a sepszis késői fázisában és endotoxaemiában (24). Egy prospektív, randomizált, kettős vak vizsgálatban az N-acetilcisztein (oxigén gyök scavenger) növelte a máj vérátáramlását, és javította a májfunkciót septicus sokkban lévő betegekben (21). A fentiekén kívül még vizsgálták a prosztaglandinok (liposzomális PGE₁), a prosztaglandinellenes terápia (ibuprofen), bradikininantagonisták, platelet activating factor (PAF) antagonisták és a koagulációs inhibitorok hatását sepszisben (13). A PAF-antagonistákkal és ibuprofennel tapasztalt kezdeti ígéretes eredményeket a későbbi nagyobb vizsgálatok nem erősítették meg. Az iNOS-inhibitorral végzett klinikai tanulmányok sem hoztak lényeges javulást septicus sokkban szenvedő betegekben.

Gyulladásos citokinek közvetlenül blokkoló anti-TNF α , szolubilis TNF-receptorok (sTNFRp75-IgG, sTNFRp55-IgG) és IL-1-receptor-antagonista (IL-1Ra) a kezdeti ígéretes eredmények ellenére sem javították a sepszis prognózist (13, 31).

A koagulációs kaszkád gátlása viszont jelentősen javította a betegek túlélését sepszisben. Mivel kimutatták, hogy sepszisben a magas mortalitás csökkent aktivált protein C (APC) szinttel jár, az Va és VIIIa faktorra ható APC adása jótékony hatásának bizonyult. Kimutatták azt is, hogy az APC hatása jóval kiterjedtebb, mint a koagulációs kaszkád szabályozatlan aktivitásának gátlása. *In vitro* kísérletek igazolták, hogy az APC gátolja az endothelsejtekben az NF- κ B aktivációját, és indukálja az antiapoptotikus mechanizmusokat. Mindezekén kívül az APC a TNF α és az adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1 és E-selektin) szintézisét is blokkolja. Az APC klinikai jelentőségét növeli, hogy egy másik természetes antikoagulációs faktor, az antithrombin III nem javította a sepszisben betegek prognózist, csak a sepszishez társult coagulopathiát javította izoláltan.

Összefoglaló megjegyzések

Az ismertetett klinikai és állatkísérletes adatok bizonyítják, hogy mennyire komplex láncreakció alakulhat ki septicus betegekben és súlyos traumából történő reszuszcitáció során. Egyre bővülő ismeretanyagunk – remélhetőleg – a közeljövőben elvezet minket oda, hogy olyan molekulák, ellenanyagok fognak rendelkezésünkre állni, melyekkel képesek leszünk jelentősen javítani a sepszisben és SIRS-ben szenvedő betegek túlélését.

IRODALOM: 1. Abraham, E., Glauser, M. P., Butler, T. és mtsai: P55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *Ro* 45-2081 Study Group. *JAMA*, 1997, 277, 1531-1538. – 2. Aderem, A. és Ulevitch, R. J.: Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000, 406, 782-787. – 3. Astiz, M. E. és Rackow, E. C.: Septic shock. *Lancet*, 1998, 351, 1501-1505. – 4. Bellingan, G.: Leukocytes: friend or foe. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, S111-S118. – 5. Beutler, B., Pol-

- torak, A.: Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit. Care Med.*, 2001, 29 (7 Supplement), S2-S7. – 6. Bikhazi, A. B., Jurjus, A. R., Kamal, M. T. és mtsai: Kinetics of lipopolysaccharide clearance by Kupffer and parenchyma cells in perfused rat liver. *Comp. Biochem. and Physiol. Toxicol. & Pharmacol.*, 2001, 129, 339-348. – 7. Chung, C-S., Yang, S., Song, G. Y. és mtsai: Inhibition of Fas signaling prevents hepatic injury and improves organ blood flow during sepsis. *Surgery*, 2001, 130, 339-345. – 8. De Haas, C. J., Van Der Zee, R., Benaissa-Trouw, B. és mtsai: Lipopolysaccharide (LPS)-binding synthetic peptides derived from serum amyloid P component neutralize LPS. *Infection Immun.*, 1999, 67, 2790-2796. – 9. Dhainaut, J-F., Marin, N., Mignon, A. és mtsai: Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit. Care Med.*, 2001, 29 (7 Supplement), S42-S47. – 10. Feder, L. S., Todaro, J. A., Laskin, D. L.: Characterization of interleukin-1 and interleukin-6 production by hepatic endothelial cells and macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 1993, 53, 126-132. – 11. Hsu, C., Hsu, H-K., Yang, S-L. és mtsai: Liver protein kinase A activity is decreased during the late hypoglycemic phase of sepsis. *Shock.*, 1999, 12, 274-279. – 12. Ito, Y., Lukita-Atmadja, W., Machen, N. W. és mtsai: High doses of intravenous immunoglobulin G enhance Kupffer cell phagocytic function during the late phase of sepsis and endotoxemia in rats. *Shock.*, 2000, 13, 485-491. – 13. Jaattela, M.: Heat shock proteins as cellular lifeguards. *Ann. Med.*, 1999, 31, 261-271. – 14. Janssen, P. L. M.: Early events in sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology.*, 1999, 116, 486-488. – 15. Karima, R., Matsumoto, S., Higashi, H. és mtsai: The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol. Med. Today.*, 1999, 5, 123-132. – 16. Klosterhalfen, B., Hauptmann, S., Tietze, L. és mtsai: The influence of heat shock protein 70 induction of hemodynamic variables in a porcine model of recurrent endotoxemia. *Shock.*, 1997, 7, 358-363. – 17. Kyokane, T., Norimizu, S., Taniai, H. és mtsai: Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxin-treated rat liver. *Gastroenterology.*, 2001, 120, 1227-1240. – 18. Landry, J., Chretien, P., Lambert, H. és mtsai: Heat shock resistance conferred by expression of the human HSP27 gene in rodent cells. *J. Cell Biol.*, 1989, 109, 7-15. – 19. Liaudet, L., Soriano, F. G., Szabo, C.: Biology of nitric oxide signaling. *Crit. Care Med.*, 2000, 28 (Supplement), N37-N52. – 20. Lin, E., Calvano, S., Lowry, S. F.: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.*, 2000, 127, 117-126. – 21. Liu, S., Khemlani, L. S., Shapiro, R. A. és mtsai: Expression of CD14 by hepatocytes, up-regulation of cytokines during endotoxemia. *Infect. Immun.*, 1998, 66, 5089-5098. – 22. Malmezat, T., Breuille, D., Capitan, P. és mtsai: Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J. Nutr.*, 2000, 130, 1239-1246. – 23. Marshall, J. C.: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.*, 2001, 29 (7 Supplement), S99-S106. – 24. Mathison, J. C., Ulevitch, R. J.: The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J. Immunol.*, 1979, 123, 2133-2143. – 25. Matsukawa, A., Hogaboam, C. M., Lukacs, N. W. és mtsai: Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. *J. Immunol.*, 2000, 164, 2738-2744. – 26. Moseley, R. H.: Sepsis and cholestasis. *Clinics in Liver Disease.*, 1999, 3, 465-475. – 27. Muchamuel, T., Menon, S., Pisacane, P. és mtsai: IL-13 protects mice from lipopolysaccharide-induced lethal endotoxemia, correlation with down-modulation of TNF- α , IFN- γ , and IL-12 production. *J. Immunol.*, 1997, 158, 2898. – 28. Munford, R. S., Dietschy, J. M.: Effects of specific antibodies, hormones, and lipoproteins on bacterial lipopolysaccharides injected into the rat. *J. Infect. Dis.*, 1985, 152, 177-184. – 29. Muta, T., Takeshige, K.: Essential roles of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein for activation of toll-like receptor (TLR)2 as well as TLR4 Reconstitution of TLR2- and TLR4-activation by distinguishable ligands in LPS preparations. *Eur. J. Biochem.*, 2001, 268, 4580-4589. – 30. O'reilly, M., Newcomb, D. E., Remick, D.: Endotoxin, sepsis, and the primrose path. *Shock.*, 1999, 12, 411-420. – 31. Oh, H. J., Chen, X., Subjeck, J. R.: Hsp110 protects heat-denatured proteins and confers cellular thermoresistance. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 31636-31640. – 32. Papanthassoglou, E. D. E., Moynihan, J. A., Ackerman, M. H.: Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, 537-549. – 33. Pastor, C. M., Billiar, T. R., Losser, M. R. és mtsai: Liver injury during sepsis. *J. Crit. Care.*, 1995, 10, 183-197. – 34. Plank, L. D. és Hill, G. L.: Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J. Surg.*, 2000, 24, 630-638. – 35. Polla, B. S., Kantengwa, S., Francois, D. és mtsai: Mitochondria are selective targets for the protective effects of heat shock against oxidative injury. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1996, 93, 6458-6463. – 36. Preville, X., Salvemini, F., Giraud, S. és mtsai: Mammalian small stress proteins protect against oxidative stress through their ability to increase glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and by maintaining optimal cellular detoxifying machinery. *Exp. Cell Res.*, 1999, 247, 61-78. – 37. Rank, N., Michel, C., Haertel, C. és mtsai: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients, Results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, 3799-3807. – 38. Rolando, N., Wade, J., Davalos, M. és mtsai: The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology.*, 2000, 32, 734-739. – 39. Schumann, R. R., Lamping, N., Hoess, A.: Interchangeable endotoxin-binding domains in proteins with opposite lipopolysaccharide-dependent activities. *J. Immunol.*, 1997, 159, 5599-5605. – 40. Shieh, P., Zhou, M., Ornan, D. A. és mtsai: Up-regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide occurs later than the onset of the hyperdynamic response during sepsis. *Shock.*, 2000, 13, 325-329. – 41. Spitzer, J. A.: Cytokine stimulation of nitric oxide formation and differential regulation in hepatocytes and nonparenchymal cells of endotoxemic rats. *Hepatology.*, 1994, 19, 217-228. – 42. Stephens, R., Mythen, M.: Endotoxin immunization. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, S129-S136. – 43. Suzuki, T., Takahashi, T., Yamasaki, A. és mtsai: Tissue-specific gene expression of heme oxygenase-1 (HO-1) and non-specific δ -aminolevulinic acid synthase (ALAS-N) in a rat model of septic multiple organ dysfunction syndrome. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, 60, 275-283. – 44. Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T. és mtsai: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity.*, 1999, 11, 443-451. – 45. Thijs, L. G.: Coagulation inhibitor replacement in sepsis is a potentially useful clinical approach. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, S68-S73. – 46. Todoroki, H., Nakamura, S. és Higure, A. és mtsai: Neutrophils express tissue factor in a monkey model of sepsis. *Surgery.*, 2000, 127, 209-216. – 47. Tracey, K. J., Beutler, B. és Lowry, S. F. és mtsai: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.*, 1986, 234, 470. – 48. Van Der Poll, T., Van Deventer, S. J. H.: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1999, 13, 413-426. – 49. Van Oosten, M., Rensen, P. C. N., Van Amersfoort, E. S. és mtsai: Apolipoprotein E protects against bacterial lipopolysaccharide-induced lethality. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 8820-8824. – 50. Vervloet, M. G., Thijs, L. G., Hack, C. E.: Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1998, 24, 33-44.

(Romics László dr. jr., Aaron Lazare Research Building, 364. Plantation str., #270M, Worcester, MA 01605 USA)

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

Alexander Fleming

Mozgásprogramok hatékonysága a lipidanyagcsere zavaraiiban

Apor Péter dr.

Svábhegyi Gyermekgyógyintézet (igazgató: Kósa Lajos dr.)
és Semmelweis Egyetem Testnevelés és Sporttudományi Kara (dékán: Nyerges Mihály dr.)

A rendszeres – heti legalább 5–6 óra összidejű, a heti 2000 kalóriát elérő, lihegtető, az aerob kapacitás 60–75%-át, a pulzustartalék 50–85%-át igénybe vevő, a nagy izomcsoportokkal végzett – testmozgás kedvezően emeli meg a HDL-koleszterin (Ch) szintet, csökkenti a trigliceridszintet. Több hónapos edzésperiódus után mérséklődhet az LDL-Ch, és az éveken át „sportos” életmódot folytatók koleszterin szintje alacsonyabb. E hatások nagyságrendje a HDL-Ch esetében eléri a legkorszerűbb lipidcsökkentők által okozottat, a többi lipidparaméter esetében is a 10–20% javulást. Emellett a szívre, a cukoranyagcserére, a vérnyomásra, a vegetatív összehangoltságra, a hangulatra, a pszichés működésekre más módon meg nem szerzhető kedvező hatást ígér a rendszeres, kellő tartamú, intenzitású és gyakoriságú testmozgás.

Kulcsszavak: testmozgás, fizikai edzés, szérumlipid- és lipoproteinszint, érvédő hatás

Effects of the regular physical activity on lipid disorders. Five-six hours per week regular physical activity with the large muscle groups, amounting more than 2000 Kal per week, utilizing 50–70 percent of the aerobic capacity or 60–85 percent of the heart rate reserve, increases the HDL-cholesterol level, decreases the triglyceride. Trainings thorough months and years decreases the LDL-cholesterol and total cholesterol levels also. Magnitude of the changes are the same (HDL) or comparable to the effects of the lipid-decreasing medikaments. Beyond the beneficial effects on the plasma lipids, the adequate physical activity has a unique influence on the cardiac and cardiovascular functions, on the carbohydrate metabolism, on the blood pressure, on the mood and psychological status.

Key words: physical activity/exercise/training, serum lipid/lipoprotein levels, vasoprotection

A krónikus betegségek mindgyakoribbá válása rászorítja a társadalmat azon utak keresésére, amelyek lehetőleg az egészségügyi kiadások növelése nélkül, csekély veszéllyel járhatók mind a megelőzésben, mind a rehabilitációban, mind a másodlagos prevencióban, és a populáció nagy része számára elérhető. Az egyik ilyen „panacea” a fizikai aktivitás. Why exercise? a címe *Astrand* egyik fejtegetésének, amely arról szól, hogy az emberiség történetét egy 400 méteres futópályának tekintve, a legutolsó milliméteren hatalmas változások történtek, melyek közül például a mindennapi életünk fenntartásához szükséges fizikai aktivitás drámai csökkenése okoz súlyos következményeket. Mindannyian ismerjük az elvet: több testmozgást! Ám nem elég, ha csak ezt mondjuk el betegünknek. Ahogy a gyógyszerek szedését is el kell magyarázni, ugyanúgy a fizikai aktivitás alkalmazása, előírása is „tudomány”.

Itt a fizikai aktivitás és a lipidanyagcsere kapcsolatáról szerzett ismereteket tekintjük át, gyakorlati céllal.

Rövidítések: apo = apolipoprotein; Ch = koleszterin; HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein-a; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; TG = triglicerid; VLDL = nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

Az egyszeri fizikai terhelés erős evidenciák szerint csökkenti a triglicerid- (TG-) és növeli a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-Ch-) szintet, csökkenti a vérnyomást, javítja az inzulin iránti érzékenységet és a glukózhomeosztázist (75). Az ismételt terhelések növelik a személy munkakapacitását, egyre több és intenzívebb terhelést képes teljesíteni, így egyre több kedvező hatás érheti szervezetét. A nagyobb terhelés a vérlipidszinteket nagyobb mértékben érinti, lehet, hogy az izom trigliceridtartalmának csökkenésével arányosan. Plafonjelenséget eddig nem észleltek, a lipidértékek normalizálódása az edzésvolumennel töretlenül tűnik. (39, 40, 41). Az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-Ch-) és a koleszterin- (Ch-) szintet csak a nagy volumenű, sokhónapos edzésperiódus csökkenti számottevően. A vérnyomást a 40% körüli intenzitású terhelés, a glukóz anyagcserét viszont a 70% körüli terhelés mérsékli leghatékonyabban akut kísérletekben. Hiányosak az edzés dózishatás összefüggésében az ismeretek az atherosclerosis immunológiai vonatkozásairól, [például az endothelsejtek és a T-lymphocyták atheroprotectiv fenotípusa kialakulásának edzésfüggőségéről (67)], az erek reaktivitásának változásáról [amelyet az adozin edzés által befolyá-

solt pulzáló felszaporodása is okozhat (53)], vagy a haemostasis változása tekintetében. Az edzés által okozott változások kinetikája természetesen különbözik, így például az edzett személyek kéthetes inaktivitása már jelentősen rontja glykaemiás állapotukat és aerob kapacitásukat, míg lipidparamétereik nem változtak (37).

Edzés hatása az egyes lipidszintekre

Ch: Kívánatos érték 200 mg/dl alatt – 5 mmol/l –, magas 240 felett. (A Ch, LDL, HDL, VLDL átszámítása: mmol/l \times 0,02586 = mg/dl.) Az epidemiológia tanúsága szerint a fizikailag aktív életet élők vérszintje lényegesen kedvezőbb, mint az inaktívaké, a különbség az aktív évek számával, és főleg a heti edzés-órával, kocogástávval stb. arányos (39). A legalább heti 2000 kcal fizikai aktivitás (ez legalább négy-öt óra lendületes gyaloglás, kocogás vagy hasonló testmozgás, plusz a mindennapi életvitel testmozgásai) a kísérleti csoportok Ch-szintjét több hónapos edzés után csökkenti 20–30%-kal (78).

TG: (Kívánatos érték 2 mmol/l alatt. (Átszámítás: mg/dl \times 0,01129 = mmol/l). A fizikailag inaktív személyek értékei magasabbak (76, 86). A hatás függ az edzés dózistól és a kiindulási értéktől (30, 40).

Chilomicron és VLDL-Ch: A terhelés 24 óra múlva is csökkenti a postprandialis lipidaemiát, a szubfrakciók persze a táplálék összetételétől függenek (29, 88).

LDL-Ch: (Optimális 100 mg/dl alatt, 130 felett magas, 190 felett nagyon magas. Általában nem észlelhető csökkenés edzés hatására, de 240 mg/dl feletti Ch-szint esetén a fizikailag aktív körében a TG és az LDL alacsonyabb, mint az inaktív körében (32).

Lp(a): Edzetlen személyekben a lipoprotein-a egyszeri terhelésre 3–4 mg/dl-nyi csökkenést mutat, edzettekben nem változik (6). Az extrém állóképességi igénybevételt jelentő ironmen, 8 napos sítúra, maratoni futás után az Lp(a) 28-ról 24 mg/dl-re csökkent, majd az egyhónapos fekvés-dekondicionálás alatt 35-re emelkedett (18). Menopausákban a hormonpótlás csökkenti (17), de hogy az edzés ebben szinergetikus-e a hormonpótlással, nem tudjuk. Az aktivitás a keresztmetszeti és a követéses vizsgálatok szerint kedvező, de csekély mértékben befolyásolhatja csak az Lp(a) genetikusan meghatározott szintjét, amely az erősportágakat űzőkben magasabb lehet (46).

HDL-Ch: 40 mg/dl – 1 mmol/l – alatt alacsony, 60 felett magas. A nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin szintben az egyszeri terhelés, ha legalább másfél óra tartamú, egy-három napig tartó HDL2 -emelkedést vált ki (12). Ennek ellenére, csak a 12 hetesnél tartósabb edzésperiódusok során észlelték a 4–22%-os, 2–8 mg/dl-t kitevő szintemelkedést, ha nem is minden vizsgálatban. Az emelkedés mértéke függ a kiindulási értéktől egészséges személyekben is (25). Alacsony HDL/LDL aránnyal kezdve nagyobb az edzés hatás, a túlsúlyos személyekben esetleg nagyobb a kedvező változás (61, 19) márcsak amiatt is,

mivel a hasi zsír mennyisége korrelál az LDL-szinttel. Minél tartósabb az edzésperiódus, minél több a hetente megtett kilométer vagy az edzéssel töltött óra, annál nyilvánvalóbb a HDL-szint emelkedése (40, 66, 61, 82). A táplálékbevitel csökkentésével elért testzsírmérséklődés és az edzés hatás összeadódik a HDL-szint emelésében (76). A heti több tíz kilométert kocogóknak 65, az inaktívoknak 55 mg/dl átlagú HDL-Ch szérumszintje van. Williams (82) 1837 kalória nőn a HDL-szintet arányosan magasabbnak találta, a hetente megtett minden egyes kilométer 0,133 mg/dl növekménnyel járt [férfiakban 0,136 mg/dl per kilométer ez az érték (83)]. Ebben az anyagban a fogamzásgátlót szedők HDL-szintje kevésbé volt magas, míg a postmenopausás, ösztrogénpótlással élők számottevően kedvezőbb volt, mint a hormonpótlásban nem részesülők. Az ösztrogénpótlás és az edzés kapcsolata még nem tisztázott (17).

Apolipoproteinek: Az áttekintő közlemények szerint (19, 80) az edzéssel az apo AI nem változik vagy emelkedik, az apo AII csökken vagy nő 10–20 százaléknnyit, az apo B az LDL-lel párhuzamosan változik. Az apo E- amely a TG-clearance-t facilitálja genetikai polimorfizmusa az E2 homozigotia esetén igen kedvező edzés hatásokat ígér mind a TG, az LDL és a HDL, mind az aerob kapacitás változása terén (68).

A *serdülőkorban* lévő sportolók körében végzett keresztmetszeti vizsgálat általában a várt tendenciákat mutatja: az állóképességet fejlesztő sportágak űzőinek alacsonyabb a TG-, az LDL-Ch-, magasabb a HDL-Ch-értéke (21). A HDL-Ch a serdüléssel a fiúkban csökken. Magas, akár 15% azok aránya, akik lipidértékei a kóros tartományba esnek, az újramérés is mintegy a felüknél kóros értéket igazolt. A „sportolás” pontosabb definiálása, az étkezés stb. körülményeinek pontos ismerete talán csökkentené a tapasztalt nagy heterogenitást a lipidértékekben. Egy biztos: az aerob kapacitással arányosan magasabb a HDL-Ch szintje.

Az edzés egyéb érhatásai

A carotis intima és media rétege a fizikailag aktív hipertóniás személyekben vékonyabb, mint inaktívokban (9). A rendszeresen sportoló 47 éves egészséges személyek a femoralisának lumene 7%-kal nagyobb, az intima és media vastagsága kisebb, mint a nem sportoló kontrolloké, és 3 hónapos edzés hatására a lumen 9%-kal nőtt, az érfalvastagság/lumen arány 15–20%-kal csökkent, a tangenciális érfalnyomás 31%-kal csökkent, és ezek az érfal szerkezeti átalakulások a lipidértékek változásai nélkül következtek be (6). A coronaria endothel diszfunkciós betegekben az egyhónapos edzés után a coronariákba infundált 7,2 µg/perc acetil-kolin 54%-kal kisebb érszűkületet váltott ki, nőtt az átfolyási sebesség, nőtt a coronaria átfolyási tartalék (33). Coronariabetegekben az életmód változtatása (vegetáriánus étkezés, aerob edzés, pszichés támogatás, dohányzás elhagyás) egy és öt év múlva a stenosis 4,5, illetve 7,9%-os csökkenését eredményezte, míg a kontrollokban romlott a coronariakeringés (52). A fizikailag aktívok vércukor terheléses görbéjéből számított inzulinérzé-

kenység csaknem kétszerese az inaktív életmódot élő, nem diabetikus emberekének (47). Az endotheldiszfunkció edzés hatására bekövetkező javulását a trombomodulinszint normalizálódása is mutatja cukorbetegekben (59). A szív erein az edzés funkcionális hatása igen hamar, órák-napok alatt mutatkozik, de az anatómiai változások csak hosszú edzésperiódusok nyomán észlelhetők (28). A fizikai aktivitás mértékével szorosan korrelált 39–45 éves személyekben a HDL-Ch-, a Ch- és az éhomi inzulinszint, azonban az elektronsugár-CT-vel látható, szubklinikus coronariameszesedés nem volt kevesebb a legaktívabbakban sem, ahogy LDL-Ch-szintjük sem volt alacsonyabb (72). A hipertóniások edzése nem csak a vérnyomást csökkenti – csekélyebb mértékben, mint a gyógyszerek –, de közrejátszik a szívizom és az erek struktúrájának helyreállításában, és kedvezően hat azokra a rizikó tényezőkre is, amelyeket a gyógyszeresedés nem érint (20, 54).

Edzéshatások claudicatio intermittensben

Az útmutatók szerint a nem invazív kezelések közül a leghatékonyabb az edzés (23, 55, 81). A fizikailag aktív boka/kar vérnyomásindexe akkor is kedvezőbb az inaktívhoz képest, ha csak 55 éves koruk felett kezdtek el a fizikai aktivitást (22). Az iloprost-infúzió csökkenti a tromboxán A₂ bioszintézisét, de egyéb tekintetben a prosztaglandin és az edzés hatása egyenértékű az adhéziós molekulák expressziójára és ex vivo adhéziójára (3). Az edzés és a prosztaglandininfúzió együttes alkalmazása a kéthetes kezelési szakaszban lényegesen eredményesebb a járástávolság növelésére, mint az edzés önmagában (8).

Az 1914-ben született személyekben a boka/felkar vérnyomásindex 68 éves korukra a következőképpen alakult: akik ülő életet éltek, 0,89-es, a heti 2000 kcal alatti testmozgással mérsékeltén aktívak 1,01-es, a rendszeresen aktívak 1,05-os indexátlaggal rendelkeztek (22).

Az egyik legnehezebb feladat rávenni a betegeket a rendszeres edzésre és a dohányzás elhagyására, holott ezek a progresszió megelőzésének sarokkövei (10).

A claudicatiós beteg leggyakrabban gyaloglásprogramokban vesz részt, amelyeket a csípő és térd osteoarthrosis (71) és egyéb mozgásszervi rendellenességek, valamint a hypoxiás izommunka következtében fellépő izomláz hátráltat. Igen hasznos felismerés, hogy a felső végtaggal végzett edzés is javítja a járástávolságot, ami mellett nem változott a neutrophil sejtek aktivációs markereinek, az endothelkárosodást jelző von Willebrand-faktornak és az endothelaktiválást jelző E-szelektinnek a szintje sem (51).

A strukturált (felügyelt, irányított) edzések egyértelműen javítják a claudicatiós beteg teljesítményképességét, az otthoni, kevésbé feszes mozgásprogramok hatékonysága alacsonyabb a metaanalízis szerint (44), de a közösségekben törekedni kell ilyenek végzésére (7).

Már a négyhetes gyaloglásprogram is jelentős javulást hoz a 2. stádiumú claudicatiós betegekben. A kezdeti fájdalom jelentkezési távolság 1500 méter

alatt volt, és a négyhetes edzés során 41%-kal nőtt, az abszolút claudicatiós távolság 500 méter alattiról ezer méter fölé nőtt a betegek felében, és hat hónap után tovább javult (27).

Az edzés hátrányos következményei

Az edzésprogramok cardiovascularis kockázata rehabilitációs programokban az 1970-es években egy infarktus 223 ezer edzésórára és egy halál 116 000 (34), újabban 100 000–800 000 edzés-órára egy esemény, illetve halál (78). A javulás bizonyára a gondosabb kiválasztásnak és a felügyeletnek köszönhető. A kocogók, maratoni futók tett Rhode Island-i és Seattle-beli megfigyelések sokkal kedvezőtlenebb számokat mondtak a 80-as években: 1 halál évente 18 000 fizikailag aktív személyből 65 éves kor alatt (66). Edzésórára számolva az edzés kapcsán 3–400 000 esik 1 halál. Az edzésprogramok első napjai, az egyes edzések első percei a kockázatosabbak, a sok rizikófaktorral rendelkezők és nagyon edzetlenek körében akár 5–6-szoros ekkor a cardialis baleset lehetősége, de a kellő bemelegítés, a kellő edzéstervezés, a figyelmeztető jelek észlelése, a kompetens elsősegélynyújtás ezt nagyrésztben ellensúlyozza (75).

Ifjú tornászleányok plazmalipidértékei igen kedvezőek, de a fokozott LDL-oxidáció biokémiai jeleit észlelték (31), mások viszont veterán sportolókon az LDL-dién konjugáció csökkent voltát észlelték igen kedvező lipidértékek mellett (42).

A fizikai terhelés fokozza a szabad gyök keletkezését, a terhelés ismétlődése kifejleszti a szabad gyökök elleni védekezést (56). Ha ma még nem is monitorozható a redoxstátus a mindennapos edzések nyomán, az edzéstervezésről felgyűlt tapasztalatok elegendőek és megfelelőek ahhoz, hogy az oxidatív károsodás lehetőségét elkerüljük (fokozatosság, pihenés lehetősége interval edzéssel stb.).

A helytelen vagy eredménytelen edzés

Kanadában legalább fél millió felnőtt játssza a jéghekit rekreációs céllal. 113 személy Holter-vizsgálata azt mutatta, hogy az életkor szerint elvárható maximális pulzusszámot a regisztrátumok 76%-ában túllépték, átlagosan 30 percen keresztül. Két esetben kamrai tachycardiát láttak, 15 személynél ST-depresszió: a nem ellenőrzött intenzitású rekreációs aktivitás életveszélyes lehet (4). A heti kétórás rekreációs jellegű focizás a 25–55 éves személyek test-súlyfeleslegét nem csökkenti, lipidmutatóit nem javítja (14).

A Heritage Family Study keretében egészséges, 17–65 éves személyek húszhetes, heti 3 × 30–50 perces, 55–75%-os pulzustartalékkal végzett kerék-

páredzése csak csekély, bár egyértelmű és rizikó-csökkenés szempontjából fontos vérlipid- és glukóztolerancia-változásokat hozott, noha az aerob kapacitás 16%-kal nőtt és a nem maximális terhelés alatt a pulzusszám és az oxigénfelvétel csökkent (84).

Cukorbetegség 1. típusában a 12–16 hetes, heti 3–5-ször fél-egyórás futóedzés legkedvezőbben a HDL/LDL arányt javította, de csökkent az apo B, nőtt az aerob kapacitás is (43).

Egy svéd munkacsoport claudicatiós betegek randomizált csoportjain csak a sebészi kezeléstől látott fizikális és pszichoszociális javulást, míg az edzésprogram hatása nem különbözött a kontrollok állapótól (26, 70).

A lipidszintcsökkentő eljárások (étkezés, testmozgás mint sarokkövek) és gyógyszerek gyakran nem érik el céljukat helytelen, nem kellő mértékű használatuk következtében. Különösen a nők rizikófaktoraik maradnak el az állásfoglalásokban hangsúlyozott célértékektől (49). Brazíliában a 200 mg/dl alatti Ch-értéket igyekeznek tartani, de az LDL-Ch 100 mg/dl alatti szintjét az orvosoknak csak a fele ismeri kítűzendő célként, a HDL-Ch kívánatos értékét az orvosok egyharmada 35 mg/dl alatt határozta meg (62). Ismert, hogy a statinok nagyobb adagja gyakrabban jár mellékhatásokkal. A transzaminázszint ellenőrzése ilyenkor havonta szükséges, olykor igen magas enzimszintek fordulnak elő. A fizikai aktivitás enzimszintet növelő hatása és a statin által okozott transzaminázemelkedés, méginkább a statin és fibrát kombinációját kísérő enzimszintemelkedések késői következményeit még nem látjuk.

Szűrővizsgálat, gazdaságosság

Jó lenne felderíteni a veszélyeztetetteket a klinikai tünetek előtt, ám a lipidparaméterek nagy egyéni variációt mutatva jelzik a rizikót. A tévesen megmért Ch vagy egyéb mutató szintje felesleges zavart okoz. Az Lp(a) mérése még nincs standardizálva. Sokkal ésszerűbb, ha az életmód, az étkezés terén megteszük mindazt, amit ma hasznosnak ismerünk (69).

Prosztataglandinkezeléssel 8 héten át heti 2–5 infúziót adva egy méter járástávolság-többlet 46, illetve 8,3 euróba kerül (5).

A strukturált (felügyelt, vezényelt) mozgásprogram heti 3 órában, 12 hétre egy személy számára kb. 70–100 000 Ft-ba kerül. (Hoffmann, Apor, 1997, nem közölt tanulmány). Az otthoni program költsége kisebb, az egészségügyet alig terheli. A várható lipidszintjavulás, a rizikócsökkenés, a célértékek megközelítésével elérhető gyógyszeradag-csökkenés pénzre átszámítható (1). Megéri.

Genetika

A lipoproteinlipáz HindIII polimorfizmusa összefügg a TG- és HDL-Ch-szint változásaival (73). A napi 291 kcal-át meghaladó aktivitás együttjár a TG-szint csökkenésével és a HDL-Ch-szint emelkedésével bármely LPL genotípusú

személyekben, azonban a dohányzó személyek lipidértékei kevésbé kedvezően alakultak, különösen ha H+H+ homozigoták. A nagyobb mértékű fizikai aktivitás részben ellensúlyozza a dohányzás és a gének kedvezőtlen összetérsítését (15, 69). A fibrinogénszint edzés hatására bekövetkező változásait alfa-fibrinogén treonin homozigotában az anaerob küszöb változásával lehet összefüggésbe hozni (57). A HERITAGE tanulmány, amely 115 fekete és 99 fehér család 693 tagját öleli fel, 20 napos kerékpáredzés hatását vizsgálta a vérlipidekre is. Első tanulságai szerint (45, 58) nagy az egyéni változékonyság az edzés hatás tekintetében: 25–38%-ra tehető az öröklődés súlya a lipoproteinek tekintetében, de az LDL-Ch esetében ez nulla volt, míg az Apo-B és a HDL2-Ch esetében akár 60% is. A HDL-Ch-változások 9,3%-os csökkenéstől 18%-os emelkedésig terjedtek a 20 hetes edzés során a szélső kvartiliseket tekintve (58).

A kezelések elfogadása

Közismert adat, hogy a hipertóniások mintegy fele szedi a gyógyszereket úgy, ahogyan azt előírták nekik.

A lipidszintcsökkentő szerek rendszeres használatát az orvosi előírás mellett a dietetikus és egyéb egészségügyi személyzet folyamatos, meggyőző tevékenysége kell hogy segítse (87). Egyenlőre a felírás gyakoribbá válását szorgalmazzák, a beteg részéről történő elfogadásról még kevés adat található, de aligha lehet kedvezőbb a helyzet, mint a szintén nem fájdalom magas vérnyomás betegség kezelésében.

A fizikai aktivitás programokról általában elmondható, hogy a strukturált, felügyelt 2–3 hónapjuk alatt 10–20% az elhagyó, egy év után 40–50%-uk végez aktivitást. Ezt az arányt az időnkénti visszahívások, a közösségi mozgásprogramok jelentősen emelhetik.

Enzimszint-emelkedés és tréning

A statinok 1–3%-ban izom- (kreatinkináz) és májenzim-emelkedést okoznak. A javasolt intenzitású edzés normális esetben nem okoz számottevő CK-emelkedést, de felmerül, hogy a statint szedők személyekben a fizikai aktivitás előbb vagy gyakrabban járna enzimemelkedéssel.

Milyen fizikai aktivitást, milyen „edzést” végezzünk?

A lipidanycsere szempontjából úgy tűnik, hogy az edzés volumene, a hetente testmozgással töltött órák, a megtett kilométer a fontosabb, és nem az intenzitás. E tekintetben az obeseeknek ajánlott programhoz áll legközelebb a dyslipidaemiások edzése, és e tekintetben különbözik a „mindenkinek javasolt” (2) programtól, amely a heti öt-hat órát megha-

ladó testmozgást nem szorgalmazza, mivel e felett a megszerezhető további előnyök már nincsenek arányban a ráfordításokkal. A „mindenkinek” javasolt intenzitás az aerob kapacitás 60–75, a pulzustartalék 50–85%-a között van. (A pulzustartalék a nyugalmi és az elérhető maximális pulzusszám különbsége. A nyugalmi értékhez hozzáadva ennek a megcélzott százalékat, kapjuk meg a fenntartandó pulzusszámot. Elvárt maximális pulzusszám: 220 mínusz életévek. Minimálisan hatásos edzésintenzitás cardiorespiratoricus szempontból: 170 mínusz életévek, persze ha patológiás jelenség, gyógyszer ezt nem korlátozza. Az aerob kapacitás a mért maximális oxigénfelvétel. Ha ennek a százalékról beszélünk, akkor nem vesszük figyelembe a nyugalmi 1 MET-nyi oxigénigényt, ezért helyesebb, ha a nyugalmi egy MET és az elért maximális MET különbségének százalékat adjuk a nyugalmi 1 MET-hez, és így jellemezzük a testmozgás intenzitását analóg módon a pulzustartalékkal.) A lipidanyagcsere mutatóit az ennél lényegesen könnyebb, 40–60%-os intenzitású testmozgás is számottevően javítja, de csak akkor, ha tartama az egyszeri terhelés tekintetében is legalább egy óra, és hetente legalább öt órányit tesz ki. Ilyen aktivitás például a lendületes gyaloglás, a táv-idő teljesítéssel felkészített kerékpározás és úszás. Az egyes testmozgások energiaegyenlege ismeretében megtervezhető az a mozgás, amely legalább 2000 kilokalóriányi energiafelhasználással járul hozzá az egészségünkhöz (1. táblázat). Az ennél több mozgás a lipidanyagcsere még tovább javítja.

1. táblázat: Egyes testmozgások kalória-egyenlege. (Ainsworth és mtsai: Med. Sci. Sp. Exerc., 1993, 25, 71-80.)

Aktivitás	Intenzitás	MET	kcal/óra
Kerékpározás	16 km/ó	4,0	280
	20–23 km/ó	8,0	560
	23–27 km/ó	10,0	700
Szobakerékpár	50 Watt	3,0	210
	100 Watt	5,5	380
	150 Watt	7,0	490
Konditorna	könnyű-közepes	4,5	310
	kemény	8,0	560
Aerobik	nem verseny	6,0	420
Társastánc		3–7	200–500
Gyaloglás:	3,6 km/ó	2,0	140
	5,6 km/ó	4,0	280
	20 kg teherrel járás-futás	5,0	350
Futás	kocogás	6,0	420
	8,5 km/ó	7,0	490
	9,0 km/ó	9,0	630
	11,5 km/ó	11,5	800
Squash	13,2 km/ó	13,5	950
	15 km/ó	26,0	1050
	12,0	840	
Úszás	hosszakat, távot	8–10	560–700
Házkörüli aktivitás			
Főzés, takarítás, bevásárlás		1,5–3,0	110–200
Ülő munkák		1,5–2,0	100–140
Iparos tevékenység		2–6	140–400
Kertészás,		5–6	350–400
Hólapátolás		6	420
Favágás, fejszével		5–17	350–1190

A kcal/óra energiaigény kiszámítása a különböző testsúlyok esetében: MET szorozva a kg-mal

Mint minden „edzés”, ez is tartalmazzon rávezető bemelegítést és levezetést. A fenti terheléshez elsősorban a mozgatórendszert kell bemelegíteni és karbantartani, ennek eszköze az izomyújtó gimnasztika, az ízületi mozgásterjedelem megtartása az anatómiai lehetőségek adta határokig. Tárgyi feltétel a jó sportcipő ha a gyaloglás, a kocogás a választott mozgásforma. A konditerem használata csak akkor eredményes, ha aerob köredzésre használjuk az ott lévő eszközöket vagy a „cardiofitness” gépeken aerob programokat teljesítünk. A rezisztenciagyakorlatok nem javítják számottevően a lipidstátust, az izomzat fejlődését serkenteni szánt szerek ártalmasak a lipidanyagcsereére.

A testmozgás és az étkezés a lipid-rendellenességek megelőzésének szuverén módjai. Ha több rizikó-tényező halmozódik, de még klinikai manifesztációval nem jár az állapot, a terhelést nem korlátozni, hanem a mennyiségét fokozni kell. Ha manifeszt értelesség, coronaria-, agyi vagy végtagi artéria szűkület, microproteinuria stb. áll fenn, a terápia beállításának, így az edzéselőírásnak is előfeltétele a terheléses vizsgálattal is kiegészült állapotmeghatározás.

A rendszeres edzéstől többet kapunk, mint csak a megcélzott tünet vagy paraméter javulása. A dohányzásról leszoktatás csak a dohányfüst által okozta rizikót kapcsolja ki, a testsúly csökkentése diétával nem javítja a cardiorespiratoricus funkciókat és az izomanyagcsereét, a lipidszintcsökkentő szerek nem javítják az edzéssel kedvezően befolyásolható működéseket. A helyesen végzett edzés „panacea” annyiban, hogy a szervezet szinte egészét kedvezőbb állapotba hozza, a megcélzott állapotjelzőket (plazmalipidértékeket) a mai, hatásos gyógyszerekkel összemérhető mértékben befolyásolja, emellett számos pszichés faktort (szorongást, depressziót) is a gyógyszerekkel összevethető mértékben javít. Várhatóan az edzés és a gyógyszer kombinációja a kedvező hatások összedadásával, a gyógyszeradag csökkentésével jár. A testmozgáshoz nem az egészségügy kizárólagos fedezete kell, hiszen az „egészségágazat” ezer szálon kapcsolódhat „mindenki, mindennapos” testmozgásához, ahogyan a társadalmi és egyéb szervezetekhez is.

Okos egészségpolitikával, okos motiválással és szabályozással jó üzlet egészséges nemzeté válni.

IRODALOM: 1. Apor P.: Az egészségmegőrző programok és hatásosságuk. Sport és életmód. ÁISH, Budapest, 1994, II. kötet, 275-280. old. – 2. Apor P.: Rehabilitációs programok belbetegségeknél. Orv. Hetil., 1999, 140, 579-586. – 3. Arosio, E., Minuz, P., Prior, M. és mtsai: Vascular adhesion molecule-1 and markers of platelet function before and after a treatment with iloprost or a supervised physical exercise program in patients with peripheral arterial disease. Life Sci., 2001, 69, 421-433. – 4. Atwal, S., Porter, J., MacDonald, P.: Cardiovascular effects of strenuous exercise in adult recreational hockey: the Hockey Heart Study. CMAJ., 2002, 166, 303-307 és 331-332. – 5. Belcaro, G., Nicolaidis, A. N., Angus, G. és mtsai: PGE(1) treatment of severe intermittent claudication (short-term versus long-term, associated with exercise) efficacy and costs in a 20-week, randomized trial. Angiology., 2000, 51, S15-26. – 6. Bonetti, A., Tirelli, F., Arsenio, L. és mtsai: Lipoprotein(a) and exercise. J. Sports Med. Phys. Fitness., 1995, 35, 131-135. – 7. Bryant, J. L., Turkoski, B. B.: Relieving intermittent claudication: a nursing approach. J. Vasc. Nurs., 1999, 17, 81-85. – 8. Cachovan, M., Rogatti, W.: Improvement of peripheral and cardiopulmonary performance after a short-term exercise program with additive prostaglandin E1. Angiology., 2001, 52, 381-391. – 9. Casiglia, E.,

- Palatini, P. Da Ros, S. és mtsai: Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage I hypertensives and controls. *Am. J. Hypertens.*, 2000, 13, 1256-1262. – 10. Christman, S. K., Ahijevych, K., Buckworth, J.: Exercise training and smoking cessation are the cornerstones of managing claudication. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2001, 15, 64-77. – 11. Creager, M. A.: Medical treatment of peripheral arterial disease. *Cardiol. Rev.*, 2001, 9, 238-245. – 12. Crouse, S. F. O., Brien, B. C., Grandjean, P. W. és mtsai: Effects of training and single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. *J. Appl. Physiol.*, 1997, 83, 2019-2028. – 13. Császár A.: Az atherosclerosis modern szemlélete. *Motesz Magazin*, 2002, 9, 38-40. – 14. Dansou, P., Tolly, P. L., Yehouenou, B. és mtsai: The effect of soccer training on the levels of atherosclerotic lipids in the blood of obese subjects. *Sante.*, 2000, 10, 393-397. – 15. Day, I. N. M., Wilson, D. I.: A genetika és a cardiovascularis kockázat. *BMJ magyar kiadás* 2001, 323, 1409-1412. – 16. Dinanno, F. A., Tanaka, H., Monahan, K. D. és mtsai: Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained limbs of healthy men. *J. Physiol.*, 2001, 534, 287-295. – 17. Dowling, E. A.: How exercise affects lipid profiles in women. *Physician Sportsmed.*, 2001, 29, 45-52. – 18. Drowatzky, K. L., Ainsworth, B. E., Durstine, J. L.: Exercise, lipids and lipoproteins in women. *Clinical Kinesiology* 1999, 53, 28-36. – 19. Durstine, J. L., Thompson, P. D.: Exercise in the treatment of lipid disorders. *Cardiol. Clinics.*, 2001, 19, 471-487. – 20. Ehsani, A. A.: Exercise in patients with hypertension. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 2001, 10, 253-259. – 21. Eisenman, J. C.: Blood lipids and lipoproteins in child and adolescent athletes. *Sports Med.*, 2002, 32, 297-307. – 22. Engstrom, G., Ogren, M., Hedblad, B. és mtsai: Asymptomatic leg atherosclerosis is reduced by regular physical activity. Longitudinal results from the cohort "men born in 1914". *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, 21, 502-507. – 23. Ernst, E., Fialka, V.: A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch. Int. Med.*, 1993, 153, 2357-2360. – 24. Fonarow, G. C., Gawlinski, A., Moughrabi, S. és mtsai: Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a cardiac hospitalization atherosclerosis management program (Champ). *Am. J. Cardiol.*, 2001, 87, 819-822. – 25. Gaesser, G. A., Rich, R. G.: Effects of high- and low-intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1984, 16, 269-274. – 26. Gelin, J., Vivegard, L., Taft, C. és mtsai: Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, 22, 107-113. – 27. Gibellini, R., Fanello, M., Bardile, A. F. és mtsai: Exercise training in intermittent claudication. *Int. Angiol.*, 2000, 19, 8-13. – 28. Gielen, S., Hambrecht, R.: Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol. Clin.*, 2001, 19, 357-368. – 29. Gill, J. M., Hardman, A. E.: Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 465-471. – 30. Grandjean, P. W., Crouse, S. F. O., Brien, B. C. és mtsai: The effects of menopausal status and exercise training on serum lipids and the activities of intravascular enzymes related to lipid transport. *Metabolism.*, 1998, 47, 377-383. – 31. Guerra, A., Rego, C., Laires, M. J. és mtsai: Lipid profile and redox status in high performance rhythmic female teenagers gymnasts. *J. Sports Med. Phys. Fitness.*, 2001, 41, 505-512. – 32. Halle, M., Berg, A., von Stein, T. és mtsai: Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism* 1997, 46, 185-191. – 33. Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S. és mtsai: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 454-460. – 34. Haskell, W. L.: Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. *Circulation.*, 1978, 57, 920-924. – 35. Heart Protection Study: <http://www.hpsinfo.org>. – 36. Himeno, E., Nishino, K., Nantim H. és mtsai: Evaluation of the effects of exercise and a mild hypocaloric diet on cardiovascular risk factors in obese subjects. *J. UOEH (Japan)*, 2001, 23, 1-12. – 37. Hortobagyi, T., Houmar, J. A., Israel, R. G. és mtsai: Effects of exercise cessation on lipids and lipoproteins in distance runners and power athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1993, 67, 226-230. – 38. Jones, P.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study): *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 582-287. – 39. Kokkinos, P. F., Holland, J. C., Narayan, P. és mtsai: Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. *Arch. Int. Med.*, 1995, 155, 415-420. – 40. Kokkinos, P. F., Narayan, P., Collieran, J.: Effects of moderate intensity exercise on serum lipids in African-American men with severe systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 732-735. – 41. Kokkinos, P. F., Fernhall, B.: Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels. What is the relationship? *Sports Med.*, 1999, 28, 307-314. – 42. Kujala, U. M., Ahotupa, M., Vasankari, T. és mtsai: Low LDL oxidation in veteran endurance athletes. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, 1996, 6, 303-308. – 43. Laaksonen, D. E., Atalay, M., Niskanen, L. K. és mtsai: Aerobic exercise and the lipid profile in type I diabetic men: a randomized controlled study. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2000, 32, 1514-1518. – 44. Labs K. H., Degischer, S., Aschwanden, M. és mtsai: The value of walking exercise in treatment of intermittent claudication. *Schweiz Rundsch. Med. Prax.*, 2001, 90, 2056-2059. – 45. Leon, A. S., Gaskill, S. E., Rice, T. és mtsai: Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study Int. *J. Sports Med.*, 2002, 23, 1-9. – 46. Mackinnon, L. T., Hubinger, L., Lepre, F.: Effects of physical activity and diet on lipoprotein(a). *Med. Sci. Sp. Exerc.*, 1997, 29, 1429-1436. – 47. Mayer-Davis, E. J. D., Agostino, I. Jr., Kaarter, A. J. és mtsai: Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA.*, 1998, 279, 696-674. – 48. Miller, W. C.: Effective diet and exercise treatments for overweight and recommendations for intervention. *Sports Med.*, 2001, 31, 717-724. – 49. Mosca, L. J.: Optimal management of cholesterol levels and the prevention of coronary heart disease in women. *Am. Fam. Physician.*, 2002, 65, 217-226. – 50. Nash, M. S., Jacobs, P. L., Mendez, A. J. és mtsai: Circuit resistance training improves the atherogenic lipid profiles of persons with chronic paraplegia. *J. Spinal Cord Med.*, 2001, 24, 2-9. – 51. Nawaz, S., Walker, R. D., Wilkinson, C. H. és mtsai: The inflammatory response to upper and lower limb exercise and the effects of exercise training in patients with claudication. *J. Vasc. Surg.*, 2001, 33, 392-399. – 52. Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H. és mtsai: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA.*, 1998, 280, 2001-2007 és 1999, 282, 131-132. – 53. Ouriel, K.: Peripheral arterial disease. *Lancet.*, 2001 358, 1257-1264. – 54. Pasini, F. L., Capocchi, P. L., Perri, T. D.: Adenosine and chronic ischemia. *Vasc. Med.*, 2000, 5, 243-250. – 55. Pleiner, J., Wolzt, M. (editorial): Train your endothelium. *Wien. Klin. Wschr.*, 2001, 113, 635-637. – 56. Pucskok J., Malomsoki J., Radák Zs. és mtsai: A rendszeres mozgás hatása a szabadgyök keletkezésére és az antioxidánsok működésére. *Sportorv. Szemle*, 1999, 40, 61-74. – 57. Raurama, R., Vaisanen, S. B., Kuhanen, R. és mtsai: The Rsa1 polymorphism in the alpha-fibrinogen gene and response of plasma fibrinogen to physical training a controlled randomised clinical trial in men. *Thromb. Haemostat.*, 2000, 83, 813-816. – 58. Rice, T., Despres, J. P., Perusse, L. és mtsai: Familial aggregation of blood lipid response to exercise training in the health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) Family Study. *Circulation.*, 2002, 105, 1904-1908. – 59. Rigla, M., Fontcuberta, J., Mateo, J. és mtsai: Physical training decreases plasma thrombomodulin in type I and type II diabetic patients. *Diabetologia.*, 2001, 44, 693-699. – 60. Safer, R. S., Cornell, M. O.: The emerging role of HDL cholesterol. *Postgrad. Med.*, 2000, 108. *Orvostovábbképző Szemle* 2001, 8, 46-56. (Paragh Gy. kommentárja is) – 61. Sagiv, M., Goldbourt, U.: Influence of physical work on high density lipoprotein cholesterol: implications for the risk of coronary heart disease. *Int. J. Sports Med.*, 1994, 15, 261-266. – 62. Santos, R. D., Sposito, A. C., dos Santos, J. E. és mtsai: PANDORA-survey of Brazilian cardiologists about cholesterol reduction. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2000, 75, 289-302. – 63. Sartorio, A., Lafortuna, C. C., Vangeli, V. és mtsai: Short-term changes of cardiovascular risk factors after a non-pharmacological body weight reduction program. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001, 55, 856-862. – 64. Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D. és mtsai: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The Miracle Study. *JAMA.*, 2001, 285, 1711-1718. – 65. Serenatene, M. P., Griffiths, J., Mooney, D. és mtsai: Effectiveness of a planned strategy using cardiac rehabilitation nurses for the management of dyslipidemia in patients with coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 2001, 142, 975-981. – 66. Siskovick, D. S., Weiss, N. S., Fletcher, R. H. és mtsai: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 874-877. – 67. Smith, J. K.: Exercise and atherogenesis. *Exerc. Sport*

Sci. Rev., 2001, 29, 49-53. – 68. *St-Amand, J., Homme, D. P., Moorjani, S. és mtsai:* Apo-E polymorphism and the relationships of physical fitness to plasma lipoprotein-lipid levels in men and women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1999, 31, 692-697. – 69. *Sullivan, D. R.:* Screening for cardiovascular disease with cholesterol. *Clin. Chem. Acta.*, 2002, 315, 49-60. – 70. *Taft, C., Karlsson, J., Gelin, J. és mtsai:* Treatment efficacy on intermittent claudication by invasive therapy, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients. II: one-year results of health-related quality of life. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, 22, 114-123. – 71. *Tan, K. H., Cotterrel, D., Sykes, K. és mtsai:* Exercise training for claudicants: changes in blood flow, cardio-respiratory status, metabolic functions, blood rheology and lipid profile. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2000, 20, 72-78. – 72. *Taylor, A. J., Watkins, T., Bell, D. és mtsai:* Physical activity and the presence and extent of calcified coronary atherosclerosis. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2002, 34, 228-233. – 73. *Thompson, P. D., Moyna, N. M., Tsongalis, G. és mtsai:* The effect of apo E genotype on the response to exercise training. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1999, 31, S135. – 74. *Thompson, P. D., Zmuda, J. M., Domalik, L. J. és mtsai:* Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism.*, 1997, 46, 1206-1210. – 75. *Thompson, P. D.:* Cardiovascular risk of exercise. *Physician Sportmed.*, 2001, 29, 33-47. – 76. *Thompson, P. D., Yurgalevitch, S. M., Flynn, L. J. és mtsai:* Effects of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism.*, 1997, 46, 217-223. – 77. *Thompson, P. D., Crouse, S. F., Goodpaster, B. és mtsai:* The acute versus the chronic responses to exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2001, 33 (Suppl.), 438-445 és 452-453. – 78. *Tucker, L. A., Friedman, G. M.:* Walking and serum cholesterol in adults. *Am. J. Publ. Health.*, 1990, 80, 1111-1113. – 79. *Van Camp,*

S. P., Peterson, R. A.: Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986, 256, 1160-1163. – 80. *Velliquette, R. A., Durstine, J. L., Hand, G. A. és mtsai:* Apolipoprotein E, an important protein involved in triglyceride and cholesterol homeostasis: physical activity implications. *Clin. Exerc. Physiol.*, 2000, 2, 4-14. – 81. *Weitz, J. I. és mtsai* (AHA Medical/Scientific Statement): Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.*, 1996, 94, 3026-3049. – 82. *Williams, P. T.:* High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1298-1303. – 83. *Williams, P. T.:* Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. *The National Runner's Health Study Arch. Int. Med.*, 1997, 157, 191-198. – 84. *Wilmore, J. H., Green, S. J., Stanforth, P. R. és mtsai:* Relationship of changes in maximal and submaximal aerobic fitness to changes in cardiovascular disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus risk factors with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Metabolism.*, 2001, 50, 1255-1263. – 85. *Wilson, P. W. D., Agostino, R. B., Levy, D. és mtsai:* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.*, 1999, 97, 1837-1847. – 86. *Yates, S., Annis, L., Pippins, J. és mtsai:* Does a lipid clinic increase compliance with National Cholesterol Education Program Treatment Guidelines? *South Med. J.* 2001, 94, 907-909. – 87. *Ziogas, G. G., Thomas, T. R., Harris, W. S.:* Exercise training, postprandial hypertriglyceridemia, and LDL subfraction distribution. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1997, 29, 986-991.

(Apor Péter dr., Budapest, Pf. 939. 1535
e-mail: p.apor.md@freemail.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

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

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



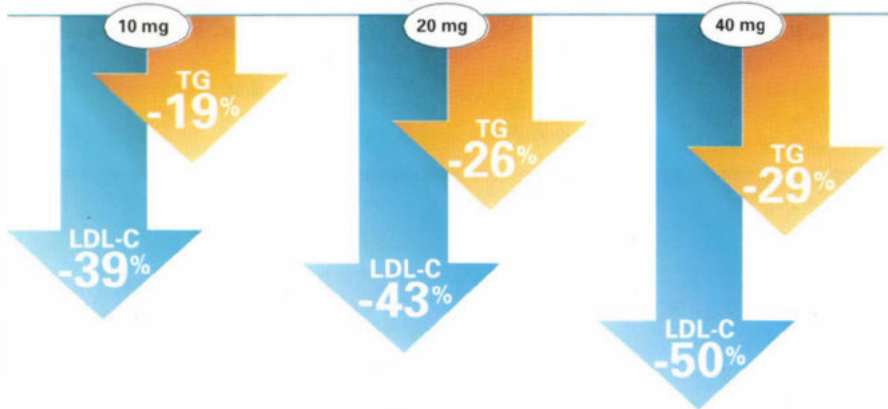


SORTIS®

atorvastatin calcium
tablets

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE³

A teljes dózistartományban erélyes hatás
a lipid paraméterekre²



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket¹

Rövidített alkalmazási előírás
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletták

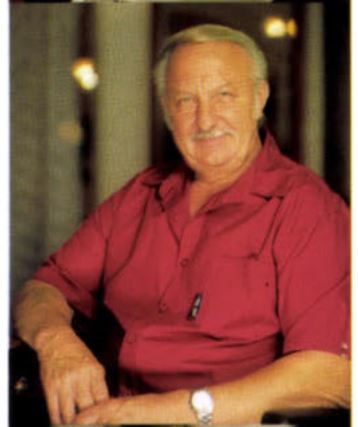
ATC: C10AA05

Hatálya: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvastatinum (atorvastatin-calcium formájában) filmtablettaként. **Javallatok:** A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hypercholesterinaemiában, belsőre a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta formát) és kevert hyperlipidaemiában (Fredrickson szerinti IIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek** összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység, aktív májbetegség vagy a szérumszámok instánsan emelkedése a normális érték háromszorosá fölé; myopathia; terhesség, szoptatás; fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védettek nők számára. **Adagolás:** Az atorvastatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidszintek csökkentését kell elvégezni, és azt az atorvastatin kezelési ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdődózis napi 1-szer 10 mg atorvastatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelési célja és a beteg reakciója alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képeknek megfelelően módosítani. **A maximális napi adag:** 1-szer 80 mg. A gyógyszer bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni. Szexuális váserfürdőjű betegek Sortis-távasszában során a plazmakonzentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűrhető, a mellékhatások többsége enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %) : szájszárazság, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, emelkedés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumszámok emelkedését (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosát) a Sortissal kezelt betegek 0,9 %-ában mérték.

A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határtól több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortissal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be izomfájdalmáról, az izomzat érzékenységről vagy gyengeségről. **Gyógyszerköcsökhathatások:** Az atorvastatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicin is, az asztimilipin, az antikoagulánsok vagy nikotinsavszármazékok (niacint) együttdávása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként - veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevételére a kezelés első napjaiban a prothrombinidő csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májfunctio próbakat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvastatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyelték szövődménymentes myalgia, csomóképződést. Meg kell szüntetni az atorvastatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet gyanítani, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérében. Ha az huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvastatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Csomagolás: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtablettát.
További információ: dr. Reszletes Alkalmazási előírás.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/41/01



Pfizer Kft.
Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület •
1123 Budapest, Hungary • 1384
Budapest, Pf. 735

1. Data on File, Pfizer Inc., New York, NY. Treat to Target study (a kiindulási LDL-C átlag: 5,3 mmol/l)
2. Pooled results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.
Nawrothi JW, Weis SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:878-882.
Schrott H, Fereshtian AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 1998;3:119-124.
3. IMS National Prescription Audit, May 2001.

Lipidszintcsökkentő kezelés és rhabdomyolysis

Paragh György dr.¹, Balogh Zoltán dr.¹ és Romics László dr.²

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék (tanszékvezető: Paragh György dr.)¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Karádi István dr.)²

A szerzők a nagy prospektív tanulmányok alapján áttekintik a lipidszintcsökkentő gyógyszerek, statinok és fibrátok mellékhatásainak, a myopathia és a rhabdomyolysis patomechanizmusát és gyakoriságát. Részletezik e mellékhatások lehetséges okait és kialakulásuk módját. A tartós statinkezelés során különös súllyal esik latba a citokróm P450 enzimrendszeren keresztüli gyógyszer-interakciók lehetősége. Tapasztalatuk és az irodalmi adatok alapján a tartós statin- és fibrátkezelés primer és szekunder hyperlipoproteinaemiában biztonságos. Kombinált hyperlipoproteinaemiában e szerek együttes alkalmazása ugyancsak hasznos és biztonságos. Hangsúlyozzák máj-, vese- és izombetegség kizárását a kezelés előtt a betegekben. Megállapítják, hogy a lipidszintcsökkentő terápia körültekintő alkalmazás esetén hatékony a cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában.

Kulcsszavak: myopathia, rhabdomyolysis, statinok, fibrátok, citokróm P450 enzimrendszer

Lipid lowering therapy and rhabdomyolysis. The authors review the pathomechanism and frequency of side effects (myopathy and rhabdomyolysis) of the lipid lowering agents, statins and fibrates, on the basis of large prospective studies. They review in detail the possible pathomechanism of myopathy as caused by statins and fibrates. The cytochrome P450 enzyme system plays a role in the interaction of other drugs with long term statin therapy. The long term administration of statin and fibrate to patients with primary and secondary hyperlipidemia was considered safe on the basis of our experience and literature data. The combination of statin and fibrate is also considered safe and useful in the treatment of combined hyperlipidemia. As a precautionary measure, we emphasize the ruling out of liver, kidney and muscular diseases in such patients. Lipid lowering therapy is efficient in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases if applied cautiously.

Key words: myopathy, rhabdomyolysis, statins, fibrates, cytochrome P450 enzyme system

A korábbi nagy primer prevenció vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában a magas koleszterinszintnek jelentős szerepe van. A gyógyszeres primer és szekunder prevenció vizsgálatok azonban nem adtak arra választ, hogy a lipidszintcsökkentő kezelés a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésén kívül hogyan befolyásolja az ösztörtalitást (8, 26, 27, 36). Sőt a clofibráttal végzett tanulmányban a cardiovascularis események csökkentek, de az ösztörtalitás nőtt a gyógyszerrel kezelt csoportban (7). Ez sokáig visszavetette a hyperlipidaemiában szenvedő betegek gyógyszeres kezelését. Igazi áttörést a magas koleszterinértékkel rendelkező betegek kezelésében a statinok megjelenése adta.

Rövidítések: 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; ACC = acetyl-koenzim-A-karboxiláz; AMI = akut myocardialis infarctus; AMP-PK = adenzin-monofoszfát-foszfokináz; apoA1, C3 = apolipoprotein A1, C3; ATP = adenzin-trifoszfát; AVERT = Atorvastatin Versus Revascularization Treatment; CK = kreatinin-kináz; DAIS = Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; FDA AERS = Food and Drug Administration Adverse Event Reports; GOALLS = Getting to Appropriate LDL-C Levels with Simvastatin; HDL = high density lipoprotein; HMG-CoA = hidroxil-metil-glutaril koenzim A; LDL = low density lipoprotein; MIRACL = Myocardial Infarction Reduction and Aggressive Cholesterol Lowering; NADH = nikotinsav-adenin-dinukleotid redukált formája; PPAR = peroxisoma proliferator activated receptor; UCP = uncoupling protein (szétkapcsolódó fehérje); VA-HIT = Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

1988-ban kerültek forgalomba az Egyesült Államokban és jelentős koleszterin csökkentő hatással rendelkeznek.

Cardiovascularis prevenció tanulmányok

Az előzményekből önként adódott az a kérdés, hogy a legerélyesebb koleszterinszint csökkentő hatással rendelkező statinok hogyan hatnak a definitív koszorúér-betegségben szenvedő egyének cardiovascularis és ösztörtalitására. Ezen a téren mérföldkő vizsgálatnak számít a 4S tanulmány, mely arra hívta fel a figyelmet, hogy az öt éves simvastatin-kezelésben részesülő betegek cardiovascularis halálozása 42%-kal, míg az ösztörtalitás 30%-kal csökkent (36). Azon 202 diabetes mellitusban szenvedő betegnél, akit bevontak a tanulmányba, a statin kezelés még kifejezettebb cardiovascularis és ösztörtalitás csökkenést eredményezett (24). A simvastatin kisebb dózisban való alkalmazása az előbb említett kedvező eredménnyel járt. Ezért többekben felvetődött az a kérdés, hogy az erélyesebb koleszterin csökkentés nem fokozza-e az előbb leírt előnyöket. A Post-Coronary Artery Bypass Graft (CABG) tanulmányban lovastatinnal történt agresszív LDL-koleszterin csökkentés (LDL < 2,35 mmol/l) azt mutatta,

hogy szignifikánsan kisebb mértékű progresszió alakult ki (40). Az AVERT tanulmányban coronaria-sclerosisban szenvedő betegek egyik csoportja 80 mg atorvastatint kapott, míg a másik csoportban trans-luminalis angioplasticával történt értágítás úgy, hogy ebben a csoportban a betegek 70%-a folytatta a korábbi lipidszintcsökkentő kezelést. A tanulmány azt igazolta, hogy a két betegcsoport között a nagy dózisú atorvastatinnal kezelték körében az ischaemiás események száma és az anginás tünetek progressziója csökkent (22). Ezek az eredmények is arra hívják fel a figyelmet, hogy a magas koleszterinértékkel rendelkező egyéneknél alkalmazott statinkezelés nélkülözhetetlen eleme a mindennapi terápiának.

A statinokat eredetük alapján természetes és szintetikus statinokra oszthatjuk. A természetes statinok közé tartozik a lovastatin, pravastatin, simvastatin, míg a szintetikus statinokat a fluvastatin, cerivastatin és atorvastatin képviseli. A különböző eredetű statinok kémiai szerkezete, farmakokinetikája, a lipoproteinekre és a lipidmetabolizmusra kifejtett hatása eltérő.

A legerélyesebb összkoleszterinszint és LDL-koleszterinszint-csökkentő hatással az atorvastatin rendelkezik (14). Ezt követi a simvastatin. A rövidesen hazánkban is forgalmazásra kerülő extended release fluvastatin összkoleszterinre és LDL-re gyakorolt hatása közel azonos volt az atorvastatinéval (25). A legkifejezettebb trigliceridszint-csökkentő hatása az atorvastatinnak van (14). Ezek a hatások dóziszfüggők: a dózis növelése fokozza a lipidszintcsökkentő hatást, de a nem kívánt mellékhatások gyakorisága is nőhet. A statinok alkalmazása során észlelt súlyos nem kívánt mellékhatás a myopathia, myositis, rhabdomyolysis. Az FDA AERS adatai alapján az egy millió statin receptre számított rhabdomyolysis előfordulása nagyságrenddel nagyobb volt a cerivastatin alkalmazásakor a többi statinhoz képest (10). Egyéb myopathiás szövődmények is jóval gyakrabban fordultak elő a cerivastatin alkalmazásakor. A többi statin közül ki kell emelni a fluvastatint. A fluvastatin volt a legritkább myopathiát, rhabdomyolysist kiváltó mellékhatása (10).

A myopathia klinikuma, felosztása

A myopathia kezdeti tünete lehet a gyengeség, fáradékonyság, izomfájdalom, mely főleg a lábakra és a hát izomzatában jelentkezik, ezt később láz, hányinger, hányás, sötéten elszínezett vizelet kísérheti. A myopathia súlyosbodása a vázizomzat és a szívizomzat károsodásához, myoglobin felszabadulásához, veseelégtelenséghez, életet veszélyeztető metabolikus acidosishoz és elektrolitzavarhoz vezethet (23). Az izomkárosodásnak különböző fokozatai ismertek:

1. a) Izomfájdalom normális CK-értékkel,
b) Izomfájdalom enyhén emelkedett CK-értékkel,
2. a) Myositis normális CK-értékkel,
b) Myositis enyhén emelkedett CK-értékkel,
3. Myopathia a normális felső határnál tízszeresen nagyobb CK-értékkel,

4. Rhabdomyolysis, myoglobinaemia, myoglobinuria a normális felső határnál tízszer nagyobb CK-értékkel (38) (1. táblázat).

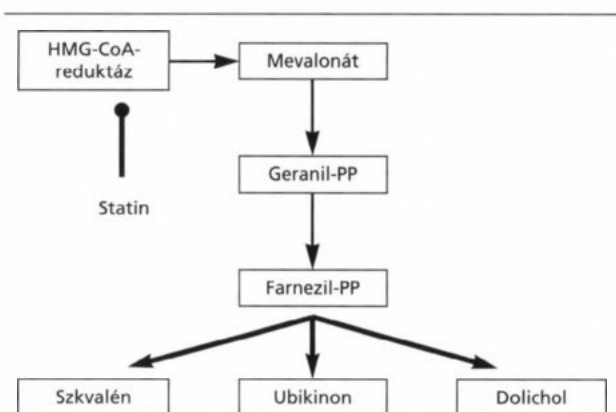
1. táblázat: A myopathia tünetei, fokozatai és szövődményei

Tünetek
Gyengeség
Izomfájdalom
Sötéten elszínezett vizelet
Láz
Hányinger
Hányás
Szövődmények
Elektrolitzavar
Veseelégtelenség
Metabolikus acidosis
Szívizom-károsodás
Súlyos izomkárosodás
Myoglobinfelszabadulás
Az izomkárosodás fokozatai
1. Az izomfájdalom, normális vagy enyhén emelkedett CK
2. Myositis, normális vagy emelkedett CK
3. Rhabdomyolysis
4. Myopathia, a normális felső határnál 10-szer nagyobb CK A normális felső határnál 10-szer nagyobb CK

A myopathia patomechanizmusa

Ahhoz, hogy időben felismerjük a nem kívánt mellékhatásokat, ismerni kell az előbb leírt tüneteket. Mivel magyarázható a statinok myopathiát okozó hatása? A statinok az intracellularis koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroximetil-glutaril-koenzim-A-reduktáz működését gátolják, és így csökken az intracellularis koleszterinszintézis. Ez arra kényszeríti a sejteket, hogy a sejt felszínén elhelyezkedő LDL-receptoron keresztül vegyék fel a számukra szükséges koleszterint. A HMG-CoA-reduktáz gátlása csökkenti a mevalonát képződését, melyből geranyl-pirofoszfát és farnesil-pirofoszfát képződik. A farnesil pirofoszfátból ubikinon (koenzim-Q10) képződik.

Az ubikinonnak jelentős szerepe van a mitochondriális légzésben (1. ábra). A mitochondrium belső membránján elhelyezkedő NADH-dehydrogenáz enzimkomplex a protonot átadja az ubikinonnak, mely ezt követően a b-c1 komplexen keresztül a citokróm oxidáz komplexre juttatja. Ez a protontranszfer szükséges a teljes oxidációhoz. Amennyiben csökken az ubikinonszintézis, nem jön létre a mitochondriumban teljes oxidáció és csökken az ATP képződés, kevesebb energiátartaléka lesz az izomsejteknek, ami azt eredményezi, hogy sérülékenyebbé válik. England véleménye szerint a statinok az előbb említett módon az elektrontranszfer károsításán keresztül olyan egyéneknél, akik rejtett mitochondriális károsodással rendelkeznek, klinikailag manifesztálódó myopathiát hozhatnak létre (9).



1. ábra: A statinok hatása az intracelluláris koleszterin-anyagcserére

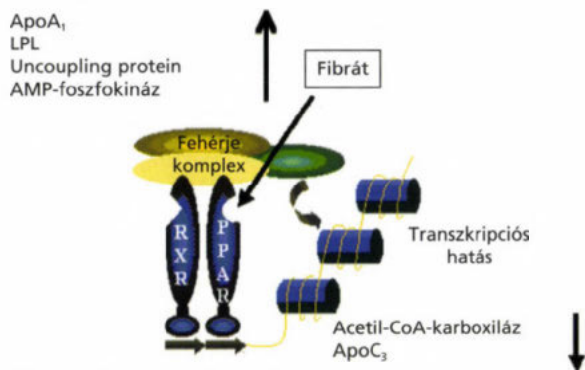
Laaksonen és munkatársai 4 hétig 20 mg simvastatint adtak hypercholesterinaemiás egyéneknek. Izombiopsziát végeztek és meghatározták a lipidparamétereken kívül az izom és a szérumbubikinin szintjét. Azt találták, hogy a koleszterinszint 26%-kal, az LDL-koleszterin 35%-kal csökkent, a szérumbubikinin szintje szintén csökkent, de az izomzat ubikinon szintje 47%-kal nőtt (16). Másik, hónapos simvastatinkezelést magában foglaló vizsgálatukban hasonló eredményt találtak (15). Yoshida és munkatársai 5 mg-os simvastatinkezelés során azt találták, hogy 28%-os LDL- és 18%-os összkoleszterinszint-csökkenés jött létre változatlan izom- és szérumbubikinin-szint mellett (41). Ezek az eredmények az ubikinon szerepét megkérdőjelezhetik a myopathia kialakulásában. Meg kell jegyezni azonban azt, hogy olyan egyénekből vettek biopsziát, akiknek nem volt myopathiájuk. England és munkatársai azt feltételezik, hogy az eleve károsodott anyagcseréjű izomban jön létre az ubikinon szintézis csökkenése, ami a myopathiát elősegítheti (9). Laaksonen és Yoshida eredményei a myopathia kialakulásában más patomechanizmus lehetőségére hívják fel a figyelmet. Az izomsejt membránpermeabilitásának fokozódása myocytakárosodást válthat ki. A statin gátolva a HMG-CoA-reduktáz aktivitását, csökkenti a mevalonát képződését. A mevalonát további metabolizmusa során képződött termékek a sejtmembrán kialakításában játszanak szerepet. Így a sejtmembrán integritásának megváltozása miatt permeabilitásfokozódás jöhet létre (9, 34). Ezenkívül más szerzők feltételezik azt, hogy a myopathiás egyének izomzatának koleszterin-anyagcseréje elsősorban az endogén koleszterin szintézistől függ. Ennek csökkentése statinnal azt eredményezi, hogy a sejtmembrán képződéséhez szükséges koleszterin mennyisége csökken, és ez is a membrán integritásának megbomlásához, a permeabilitás fokozódásához vezethet (38). A fenti mechanizmusokon kívül figyelembe kell venni a különböző statinok májon keresztül történő metabolizmusát. A statinok a máj microsómában elhelyezkedő citokróm P450 enzim különböző izoformjain keresztül metabolizálódnak. A simvastatin, cerivastatin, atorvastatin a 3A4 izoformán keresztül, míg a fluvastatin a 2C9-en keresztül metabolizálódnak (37). Azok a gyógyszerek, amelyek a 3A4-en keresztül metabolizálódnak, módosítják a 3A4-en keresztül metabolizálódó statinok farmakokinetikáját, és emelhetik annak szérumszintjét, ezáltal elősegíthetik a nem kívánt mellékhatások kialakulását, míg a 2C9-en keresztül metabolizálódó gyógyszerek a fluvastatin anyagcseréjét befolyásolhatják kedvezőtlenül (2, 3). Pl. a 3A4-en metabolizálódó simvastatin és lovastatin 75%-a ún. hidroxilált metabolitá alakul, a maradék 25% a nem

specifikus észterázok hatására simvastatin savassá és inaktív laktonná alakul. Amennyiben olyan gyógyszert szed az egyén, amely a 3A4-en keresztül metabolizálódik, 5–20-szorosára növeli a simvastatin sav és a lakton képződését. A lakton forma lipofil, ezért könnyebben bejut az izomszövetbe, és ott a nem specifikus észterázok hatására aktív formává alakulva, kifejtheti az ubikinonszintézisre az előbb említett kedvezőtlen hatását (13). Sinzinger és munkatársai kíváncsiak voltak arra, hogy myopathiában szenvedő egyénekben gyógyszeresen kivédhető-e a myopathiák. A statinkezelés mellett alkalmazott 1000 NE E-vitamin kivédte a myopathiát. Ennek pontos magyarázata nem ismert. A pontos patomechanizmus megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek, a szerzők az esetleges antioxidáns hatás kedvező szerepét hangsúlyozzák (31).

A fibrátok hatásai és mellékhatásai

A lipidszintcsökkentő kezelés másik fontos eszközt képezik a fibrátok. A szekunder prevenció VA-HIT vizsgálat során a gemfibrozilkezelés szignifikánsan csökkentette (22%-kal) a coronaria eredetű halálozást, illetve a nem halálos AMI előfordulási gyakoriságát, olyan betegcsoportban, ahol az elsődleges lipidabnormalitást az alacsony HDL szint jelentette. Fenti betegcsoportban a HDL-szint emelése és a triglicerid szint csökkentése az LDL-szint lényeges változtatása nélkül csökkentette a coronariaesemények előfordulását (26). A DAIS vizsgálatban 418, 2-es típusú cukorbeteg kapott randomizáltan napi 200 mg mikronizált fenofibrátot vagy placebót 3 éven keresztül. A coronarographiás vizsgálat során a fenofibrát csoportban 43%-kal csökkent a fokális coronarialesiók kialakulása a placebocsoporthoz viszonyítva. Azonban a kombinált klinikai események arányának a fenofibráttal kezelt csoportban észlelt 23%-os csökkenése statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (35). Chow és munkatársai gemfibrozilkezelést követően kialakult myopathiában szenvedő egyénekből izombiopsziát vettek. Az izomszövet elektronmikroszkópos vizsgálata során a mitochondriumok dezorganizációját és az izomrostok szakadozottóságát észlelték (6). A mitochondrium károsodása felvetette annak a lehetőségét, hogy a statinokhoz hasonlóan a mitochondriális légzés károsítása révén fejtik ki kedvezőtlen hatásukat. A fibrátok fő hatásukat a PPAR- α (peroxisoma proliferator activated receptor) receptoron keresztül fejtik ki, melynek eredményeként a lipidanyagcserében jelentős szerepet játszó lipoproteinlipáz, valamint az apoA1 szintjének növelését, míg az apoC3 szintjének csökkenését hozzák létre (2. ábra).

Ezenkívül megfigyelték azt, hogy fokozzák az uncoupling protein (UCP3), az AMP-foszfokináz (AMP-PK), szintjét és csökkentik az acil-CoA-karboxiláz (ACC) szintjét. Az ACC jelentős szerepet játszik a zsírsavszintézisben, ugyanis a malonil-CoA képződését segíti elő. A zsírsavak fontos energiaforrása az izmoknak. Amennyiben csökken a szintjük, csökken az izomzat energiaellátottsága is. Ezenkívül jelentős szerepük van a mitochondriális β -oxidáció szabályo-



2. ábra: A fibrátok hatása a PPAR α -rendszerre
LPL = lipoproteinlipáz

zásában. Az ACC szintjének csökkenése az előbb említett módon járulhat hozzá a myopathia kialakulásához.

A fibrátok a PPAR- α -receptoron keresztül gátolják az ACC gén expresszióját, fokozzák a foszforilációval történő inaktiválást az AMP-PK aktiválásán keresztül és a fibrátok CoA észterei allosztérikus gátolják az ACC-t (4, 20) (3. ábra). A mitochondriális oxidatív folyamatok során hidrogénion kerül az extramitochondriális térbe, ennek a mitochondriumba történő ismételt felvétele ATP-felzabudalást eredményez. Az uncoupling proteinek a proton felvételét követő hőtermelés fokozásán keresztül csökkentik a mitochondrium ATP-tartalmát, ezáltal csökken az izmok energiaforrása és sérülékenyebb lesz az anyagcseréje. Ez is hozzájárulhat a myopathia kialakulásához (5, 28).



3. ábra: A fibrátok lehetséges szerepe a myopathia kialakulásában

Statinok és fibrátok kombinációja

Felvetődik az a kérdés, hogy a lipidszintcsökkentésre használt fenti gyógyszerek közül melyik vált ki nagyobb mértékben myopathiát. Az United Kingdom General Practice Research Database 1991 és 1997 között azt vizsgálta prospektív tanulmányában, hogy a statinok és fibrátok myopathiát okozó mellékhatása milyen arányban jelentkeznek. A vizsgálatba bevont személyeket három csoportba osztották: az egyik hyperlipidaemiás csoport lipidszintcsökkentő keze-

lésben részesült, a másik hyperlipidaemiás csoport lipidszintcsökkentő kezelésben nem részesült és a harmadik csoportot egészséges egyének alkották. Azt találták, hogy a lipidszintcsökkentő kezelésben nem részesült hyperlipidaemiás csoporthoz képest a lipidszintcsökkentő kezelésben részesült hyperlipidaemiások között 42-szer gyakoribb volt a myopathia relatív kockázata. A fibráttal kezelt kockázata 7,6-szer nagyobb volt a statinnal kezelt kockázathoz képest. Ez azt jelentette, hogy 2,3/10 000 beteg/év a myopathia kockázata a kezelt csoportban (11). A statinok és a fibrátok külön-külön is okoznak myopathiát, ezért kezdettől fogva foglalkoztatja a lipidanyagcsere szakembereit az a kérdés, hogy a két gyógyszerrel történő kombinált kezelés jelentős mértékben fokozza-e a myopathia veszélyét, szabad-e adni a két gyógyszert együttesen. Számos tanulmányt végeztek, melyekben a különböző statinok és fibrátok kombinációit alkalmazták. *Shepherd és munkatársai* nyolc tanulmány adatait elemezve azt találták, hogy a statin-fibrát kombinációban részesülő 516 személynek csak 1%-ában észleltek olyan magas CK-értéket vagy myalgia-t, ami a terápia felfüggesztését indokolta. Súlyos komplikációt nem észleltek (32).

Korábban csak rövid távú (3–6 hónapos) kezelésben vizsgálták a kombinációs terápia hatását. Felvetődött az a kérdés, hogy a tartósan adott statin-fibrát kombináció hosszú távon nem vezet-e súlyos, nem kívánt mellékhatásokhoz. *Murdock és munkatársai* 300 monoterápiára nem reagáló egyént vizsgáltak. Napi 1200 mg gemfibrozil és a statinok különböző kombinációit alkalmazva a terápiás célérték 2,6 mmol/l LDL-C volt. Azt találták, hogy a betegek 2%-ában jött létre CK-emelkedés nélküli myalgia és csak 0,4%-ukban észleltek a normális CK-szint felső határát 12-szeresen meghaladó CK-értékkel járó myositist (21). *Athyros és munkatársai* 420 familiáris kombinált hyperlipidaemiás beteget pravastatin + gemfibrozil, simvastatin + gemfibrozil, simvastatin + ciprofibrát kombinációkkal kezelve azt találták a négyéves követési idő alatt, hogy csak 5 betegnek volt átmeneti transzaminázszint-emelkedése, myopathiát nem észleltek (1). Ezek az eredmények is azt mutatják, hogy a statin-fibrát kombináció nem csak rövid, hanem hosszú távon is eredményes és biztonságos lehet.

A myopathia megelőzésének lehetőségei

A veseműködés beszűkülése, hypothyreosis, akut lázas állapot, időskor, immunszuppresszív kezelés növeli a lipidszintcsökkentő gyógyszerek nem kívánt mellékhatásait, a myopathia veszélyét. Klinikánk munkacsoportja 2 esetben észlelt vesekárosodott betegeknek hibásan indikált fenofibrátkezelés okozta rhabdomyolysist (18). Ezenkívül a nagy dózisban alkalmazott statinkezelés is fokozhatja a myopathia veszélyét, bár fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a MIRACL vizsgálatban napi 80 mg atorvastatin alkal-

2. táblázat: A myopathia veszélyét növelő tényezők

Vesekárosodás
Hypothyreosis
Akut lázas állapot, infekció
Idősor
Immunszuppresszív kezelés
Nagy dózisú statin
Statin + fibrát kombináció
Statin + niacin kombináció
Statin + citokróm P450-gátlók kombinációja

mazása mellett 1500 betegnél 16 hétig folytatva a kezelést, súlyos, nem kívánt mellékhatást nem észleltek (28). A GOALLS vizsgálatban 192 beteg 2 évig napi 80 mg simvastatint kapott és itt sem észleltek súlyos mellékhatást. A myopathia veszélyét növeli a statin-fibrát, statin-niacin kombináció, valamint a citokróm 3A4-en keresztül metabolizálódó gyógyszerek statinnal történő együttes alkalmazása (12) (2. táblázat). Hogyan előzhetjük meg a rhabdomyolysist és myopathiát? Amennyiben a beteg simvastatint, atorvastatint, lovastatint szed és rövid idejű gombaellenes, vagy makrolid antibiotikum kezelésre szorul, akkor átmenetileg a statinkezelést felfüggeszthetjük, vagy szorosabb laboratóriumi kontrollal próbáljuk elkerülni a nem kívánt mellékhatást. A citokróm 3A4-en metabolizálódó gyógyszer tartós szedése során egyik lehetőség az, hogy olyan statint válasszunk, amely a 2C9-n keresztül metabolizálódik, így a fluvastatint, hiszen mintegy 9000 egyén vizsgálata során bebizonyították, hogy a fluvastatin napi 20, 40, 80 mg-os dózisok mellett a placebohoz viszonyítva lényegesen nem befolyásolta a CK-értéket (25). További lehetőség, hogy az egyéb statinok (simvastatin, lovastatin, atorvastatin) dózisát csökkentjük, lehetőleg a minimális szintre. A harmadik lehetőség, hogy a kombinált statin-fibrát kezelés során kerüljük a lipidszintcsökkentő szerek maximális dózisban történő alkalmazását és lehetőleg ne végezzünk statin-fibrát kombinált kezelést máj-, izom-, vesekárosodás esetén és a citokróm 3A4-en metabolizálódó gyógyszerek tartós szedése során (18, 39).

Hazánkban évente 25 000 a friss akut myocardialis infarctusok száma. 3000/év a 45 éven aluliak infarctusincidenciája. Egyre növekszik a 49 év alatti férfiak és az 59 év alatti nők coronariahalálózása. A statinokkal végzett primer és szekunder prevenció vizsgálatok bizonyították, hogy a lipidszintcsökkentő kezelés ezen betegcsoportban jelentős mértékben képes csökkenteni a cardiovascularis halálózást és a teljes mortalitást anélkül, hogy jelentős kedvezőtlen mellékhatást váltanának ki (17). A 4S tanulmány adatainak extrapolálása alapján egy millió beteg lipidszintcsökkentő kezelése évente 12 000-rel csökkentheti az AMI kialakulását, évente 7000 szívinfarktust által okozott halál és 3000 stroke előzhető meg. Egy olyan hatékony terápiás eszköz van a kezünkben, melynek a megfelelő feltételek mellett történő alkalmazása a hazánkban különösen gyakori cardiovascularis betegségek megelőzésében és súlyosbodásának gátlásában nélkülözhetetlen.

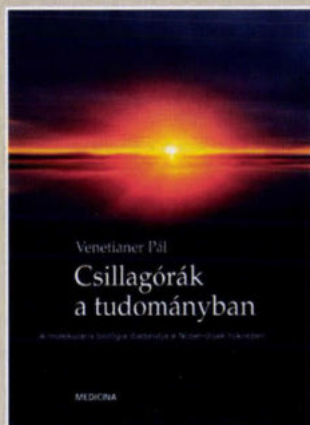
IRODALOM: 1. Athyros, V. G., Papageorgiou, A. A., Hatzikonstandinou, H. A. és mtsai: Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 608-613. – 2. Beaird, S. L.: HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J. Ann. Pharm. Assoc.*, 2000, 40, 637-644. – 3. Botorff, M., Hansten, P.: Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutanyl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism-monograph for physicians. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2273-2280. – 4. Brun, S., Carmona, M. C., Mampel, T. és mtsai: Activators of peroxisoma proliferator-activated receptor-alpha induce the expression of the uncoupling protein-3 gene in skeletal muscle: a potential mechanism for the lipid intake-dependent activation of uncoupling protein-3 gene expression at birth. *Diabetes.*, 1999, 48, 1217-1222. – 5. Cabrero, A., Llaverrias, G., Roglans, N. és mtsai: Uncoupling protein-3 mRNA levels are increased in white adipose tissue and skeletal muscle of bezafibrate-treated rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 260, 547-556. – 6. Chow, L. T., Chow, W. H.: Gemfibrozil induced myositis: a case report with light microscopic and ultrastructural study. *Clin. Med. Sci. J.*, 1994, 9, 129-131. – 7. Committee of Principal Investigator: Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart. J.*, 1978, 10, 1069-1118. – 8. Downs, G. R., Clearfield, M., Weiss, S. és mtsai: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. JAMA.*, 1998, 279, 1615-1622. – 9. England, J. D., Viles, A., Walsh, J. C. és mtsai: Muscle side effects associated with simvastatin therapy. *Med. J. Aust.*, 1990, 153, 562-563. – 10. FDA AERS Database. 2000, december. – 11. Gaist, D., Rodriguez, L. A., Huerta, C. és mtsai: Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology.*, 2001, 12, 565-569. – 12. Garmedia, F., Brown, A. S., Reiber, I. és mtsai: Attaining United States and European guideline LDL-cholesterol levels with simvastatin in patients with coronary heart disease (the GOALLS study). *Curr. Med. Res. Opin.*, 2000, 16, 208-219. – 13. Igel, M., Sudhop, T., vonBergmann, K.: Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 357-364. – 14. Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 582-587. – 15. Laaksonen, R., Jokelainen, K., Laakso, J. és mtsai: The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 77, 851-854. – 16. Laaksonen, R., Jokelainen, K., Sahi, T. és mtsai: Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, 1995, 57, 62-66. – 17. LaRosa, J., C., He, J., Vupputuri, S.: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.*, 1999, 282, 2340-2346. – 18. Mátyus J., Király T., Kárpáti I. és mtsai: Fibrát okozta súlyos rhabdomyolysis idült veseelégtelen betegekben. *Magyar Belorvosi Archivum.*, 2001, 54, 31-34. – 19. Mevacor Product Information. Merck West Point PA 19486. March, 1999. – 20. Munday, M. R., Hemingway, C. J.: The regulation of acetyl-CoA carboxylase a potential target for the action of hypolipidemic agents. *Adv. Enzyme Regul.*, 1999, 39, 205-234. – 21. Murdock, D. K., Murdock, A. K., Murdock, R. W. és mtsai: Long-term safety and efficacy of combination gemfibrozil and HMG-CoA reductase inhibitors for the treatment of mixed lipid disorders. *Am. Heart. J.*, 1999, 138, 151-155. – 22. Pitt, B., Waters, D., Brown, W. V. és mtsai: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 70-76. – 23. Prendergast, B. D., George, C. F.: Drug induced rhabdomyolysis mechanism and management. *Postgrad. Med. J.*, 1993, 69, 333-336. – 24. Pyörälä, K., Pedersen, T. R., Kjekshus, J. és mtsai: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.*, 1997, 20, 614-620. – 25. Renee, B., Bortolini, M., Jia, Y. és mtsai: Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 231-233. – 26. Robins, S. J., Collins, D., Wittes, J. T. és mtsai: Relati-

on of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events (VA-HIT: a randomized controlled trial). *JAMA.*, 2001, 285, 1588-1591. – 27. *Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. és mtsai:* Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68, 1436-1446. – 28. *Schrauwen, P., Walder, K., Ravussin, E.:* Human uncoupling proteins and obesity. *Obes. Res.*, 1999, 7, 97-105. – 29. *Schuster, H., Berger, J., Luft, F. C.:* Randomised, double-blind, parallel-group trial of atorvastatin and fluvastatin on plasma lipid levels in patients with untreated hyperlipidaemia. *Cardiology.*, 1998, 5, 597-602. – 30. *Schwartz, O. A., Ezekowitz, M. és mtsai:* for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA.*, 2001, 285, 1711-1718. – 31. *Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I. és mtsai:* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1301-1307. – 32. *Shepherd, J.:* Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur. Heart. J.*, 1995, 16, 5-13. – 33. *Sinzinger, H.:* Does vitamin E beneficially affect muscle pains during HMG-CoA-enzyme-A-reductase inhibitors without CK-elevation? *Atherosclerosis.*, 2000, 149, 225. – 34. *Smit, J. W. A.:* Increased human myoglobin and creatin kinase serum levels after standardized exercise during simvastatin treatment. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990, 20, 31. – 35. *The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study In-*

vestigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes – the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet.*, 2001, 357, 905-910. – 36. *The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:* Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.*, 1994, 344, 1383-1389. – 37. *Transon, C., Leemann, T., Dayer, P.:* In vitro comparative inhibition of major human drug metabolising cytochrome P450 isoenzymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 50, 209-215. – 38. *Ucar, M., Mjomdal, T., Dahlquist, R.:* HMG-CoA reductase and myotoxicity. *Drug Sat.*, 2000, 22, 441-457. – 39. *vanPuijenbroek, E. P., Du Buf-Vereijken, P. W., Spoonren, P. F. és mtsai:* Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. *J. Intern. Med.*, 1996, 120, 403-404. – 40. *White, C. W., Gobel, F. L., Campean, L. és mtsai:* Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation.*, 2001, 104, 2660-2665. – 41. *Yoshida, H., Ishikawa, T., Ayaori, M.:* Effect of low-dose simvastatin on cholesterol levels, oxidative susceptibility, and antioxidant levels of low-density lipoproteins in patients with hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin. Ther.*, 1995, 17, 379-389. – 42. *Zocor Product Information.* Merck Whitehouse Station. N. J. 08889. August, 1999.

(Paragh György dr. Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében Venetianer Pál

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

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



sanofi-synthelabo

Lipanol®

ciprofibrát 100 mg-os kapszula naponta 1x

HDL-
koleszterin
+23%

LDL-
koleszterin
-33%

Kicsi sűrű
LDL
-31%

Triglicerid
-46%

Fibrinogén
-23%



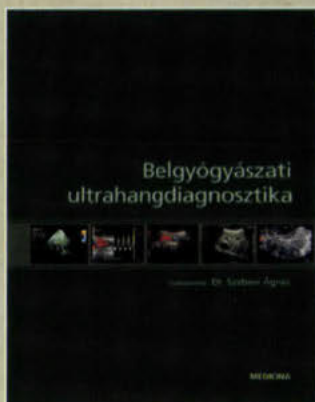
A GYŐZTES VÁLASZTÁS!

Sanofi-Synthelabo Rt.

1045 Budapest, Tó u. 1-5. További információ tel.: 370-0805

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szebeni Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó 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.

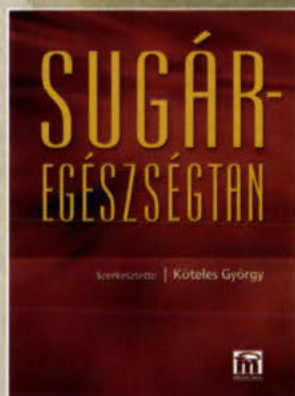
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Az egyetemek szerepe a progresszív betegellátás rendszerében

Boncz Imre dr.¹ és Sebestyén Andor dr.²

Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Szakmapolitikai és Koordináló Főosztály, Budapest (főigazgató: Matejka Zsuzsanna dr.)¹
Dél-Dunántúli Térség, Pécs²

Célkitűzés: Jelen tanulmány azt vizsgálja, hogy az egyetemek betöltik-e a progresszív ellátási hierarchiában elfoglalt helyzetüknek megfelelő szerepet. **Adatok és módszerek:** Az elemzésbe bevont adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) finanszírozási adatbázisából származnak (1998–2001). Az elemzés során a szerzők meghatározták az egyetemek piaci részesedésének változását az OEP finanszírozásból a járóbeteg-szakellátás, az aktív és krónikus fekvőbeteg-szakellátás, a művese kezelések, a CT/MRI-vizsgálatok, az esetfinanszírozott ellátások és a progresszivitási díj esetében. Részletesebben vizsgálták az aktív fekvőbeteg-ellátás homogén betegcsoportjait (HBCS), ahol a 15 legnagyobb, illetve legkisebb súlyszámú HBCS-nél, valamint a 15 leggyakoribb, illetve legritkább esetszámú HBCS-nél határozták meg az egyetemek részesedését. **Eredmények:** Az egyetemek piaci részesedése az OEP finanszírozásból az 1998-as 13,7%-ról 2001-re 15,0%-ra nőtt. Az emelkedés az aktív és krónikus fekvőbeteg-ellátás és a művesekezelések területén volt meghatározó. Ugyanakkor az egyetemek részesedése a progresszivitási díjból 32,2%-ról (1998) 26,5%-ra (2001) csökkent. Az aktív fekvőbeteg-szakellátásban az egyetemek igen magas arányban látják el a komplikált, magas súlyszámú eseteket (37,7%), valamint a speciális felkészültséget igénylő, ritka kórképeket (30,1%). Jólal kisebb az egyetemek részesedése az egyszerűbb, alacsonyabb súlyszámú eseteknél (10,2%), illetve a gyakran előforduló, magas esetszámú betegségeknek (9,8%). **Következtetés:** A vizsgált adatok alapján elmondható, hogy az egyetemek – megfelelően a szakmai és társadalmi elvárásoknak – betöltik a progresszív ellátásban tőlük elvárt szerepet.

Kulcsszavak: egyetemek, egészségbiztosítás, finanszírozás

The role of medical schools in progressive health care. *Aim:* To analyse the predicted and observed role of medical schools in the progressive health care. *Data and methods:* The data derives from the financial database of the National Health Insurance Fund (NHIF) and covering the period 1998-2001. In this study the authors calculated the market share of the medical schools within the financing of the NHIF in the field of out- and in-patient care, renal dialysis, CT/MRI examinations, task financed services under special rules and fee for progressive (tertiary level) care. The authors performed a detailed analysis concerning the Diagnosis Related Groups (DRG) of active in-patient care, where the market share of medical schools was calculated within the TOP-15 DRGs with highest and lowest point value, and within the TOP-15 most common and most infrequent DRGs. *Results:* The market share of medical schools increased from 13,7% (1998) to 15,0% (2001). The increase was significant in the active and chronic in-patient care and in renal dialysis. The market share of medical schools from progressive fee decreased from 32,3% (1998) to 26,5% (2001). Within the active in-patient care the medical schools provide health care for 37,7% of the most difficult cases with highest DRG value and for 30,1% of the patients with rare diseases. The market share of the medical schools is much lower in cases with lowest DRG value (10,2%) and in most common cases (9,8%). *Conclusion:* The medical schools fulfilled their expected role in the progressive (tertiary) care, answering the public and professional expectations.

Key words: medical schools, health insurance, financing

Az orvosegyetemek, pontosabban az egyetemek orvos-, gyógyszerész- és egészségtudományi centrumainak helyzetét illetően a hazai ellátási rendszerben számos különböző vélemény látott már napvilágot. Egyik oldalról (általában egyetemi berkekből) az egyetemek hátrányos helyzete, az általuk nyújtott magas szintű teljesítményhez képest alulfinanszírozottságuk hangzik el gyakori érveként. Másik oldalról (általában a külső, ellenérdekeltelek részéről) az egyetemi szerep misztifikálásának, túlzott előtérbe kerülésüknek kritikája fogalmazódik meg. Ezen kérdés számos szakmai rendez-

vényen került részletes tárgyalásra, ahol a finanszírozói oldal is képviselte magát (11). Ugyancsak számos irodalmi adatot találunk az orvosegyetemek helyzetéről, finanszírozási nehézségeikről, a tervezett változásokról, a változásokhoz kapcsolódó véleményekről (9, 10, 12).

Jelen dolgozatban azt vizsgáljuk, hogy az egyetemek az elmúlt években hogyan alkalmazkodtak a finanszírozási kihívásokhoz, miként változott piaci részesedésük az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) által finanszírozott ellátásokból. Elemezzük az egyetemek szerepét a progresszivitás szempontjából.

Adatok és módszerek

A dolgozatban szereplő adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) finanszírozási adatbázisából származnak, és az 1998–2001 közötti négy évet ölelik fel. Az egyetemek fogalom alatt a debreceni, a pécsi, a szegedi egyetemek orvostudományi karait, valamint a Semmelweis Egyetem Orvostudományi és Egészségtudományi karát értjük. Az egyetemek részesedésének változását az OEP finanszírozásból a járóbeteg-szakellátás, az aktív és krónikus fekvőbeteg-szakellátás, a művekezelések, a CT/MRI-vizsgálatok, az esetfinanszírozott ellátások és a progresszívítási díj esetében vizsgáltuk.

Tekintettel arra, hogy az intézményi bevételek legnagyobb része, illetve az OEP kiadásainak meghatározó része az aktív fekvőbeteg-szakellátásban jelentkezik, a homogén betegcsoportok (HBCS) rendszerét kissé részletesebben tekintettük át. Ezen elemzés kiterjedt a 15 legnagyobb, illetve legkisebb súlyszámú HBCS, valamint a leggyakoribb (legnagyobb esetszámú), illetve a legkritább (legkisebb esetszámú) HBCS esetében az egyetemek részesedésének vizsgálatára. A HBCS 4.1 verzió szerinti adatok 2000. 06. 01.–2001. 03. 31., míg a HBCS 4.3 verzió a 2001. 04. 01.–2001. 12. 31. közötti időszakra vonatkoznak. Az adatok levalogatása 2002. március 25-én történt.

A teljesítménymutatók vizsgálatához (3. táblázat) az OEP által a szerződéses partnerek számára kiküldött teljesítménytűkrökből vettük az adatokat. Ezek a 2001. finanszírozási évről, vagyis a 2000. október – 2001. szeptember közötti teljesítményekre vonatkoznak.

Az adatok megbízhatóságáról annyit érdemes szólni, hogy a szolgáltatók által az OEP felé jelentett adatok validitása minden ezen alapuló elemzés validitását kérdésessé teszi (3), azonban ennél jobb, rendszerezett, országos lefedettségű tükröző adatbázis nem áll rendelkezésre az ilyen jellegű elemzések elvégzéséhez.

Hangsúlyozottan nem témája jelen közleménynek az egyetemek anyagi helyzetének, gazdálkodásának vizsgálata.

Eredmények

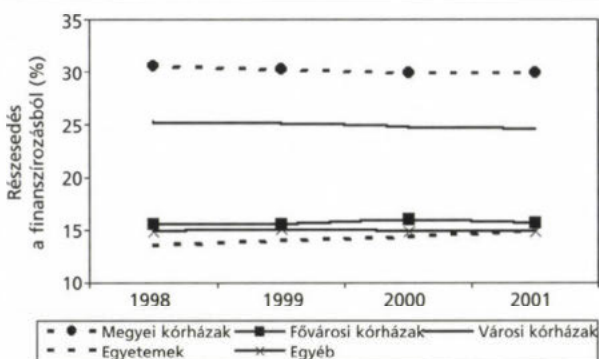
Piaci részesedés változása

Az 1998–2001 közötti időszakban az egyetemek lassan, de határozottan növelték piaci részesedésüket az OEP finanszírozásból: az 1998. évi 13,7%-ról 2001-re 15,0%-ra nőtt arányuk (1. ábra). Ezzel párhuzamosan a megyei és városi kórházak részesedése kismértékben csökkent. Az egyéb kategória részaránya 1998-ban és 2001-ben is egyaránt 14,9% volt, azonban ezen belül az országos intézetek, a gyermekkórházak részesedése csökkent, a szanatóriumoké változatlan volt, míg a szakkórházak és a krónikus intézetek részesedése nőtt, ez utóbbi jelentősen (1998: 0,8%, 2001: 1,3%).

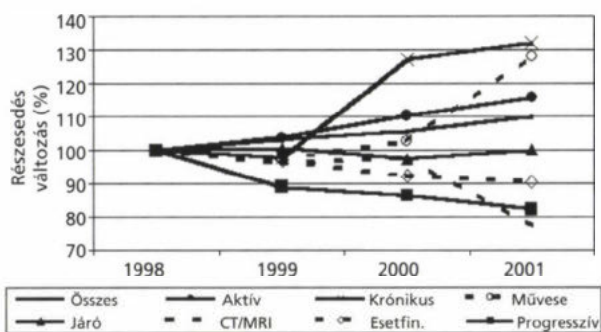
Annak meghatározására, hogy milyen területről tudták az egyetemek növelni piaci részesedésüket, meg kell néznünk a különböző bevételi forrásokon (kasszák) belül az egyetemek arányának változását. A 2. ábrán láthatjuk az egyetemek részesedésének változását az egyes kasszák esetében, mégpedig az

1998. évi részesedést 100%-nak tekintve. Igen dinamikus az emelkedés a krónikus fekvőbeteg-ellátás, a művekezelések és az aktív fekvőbeteg-ellátás területén. Az aktív fekvőbeteg-szakellátásnak a bevételekben elfoglalt meghatározó szerepe érvényesül az összbevétel arányának változásában is, ami mintegy 10%-kal nőtt 1998–2001 között.

Csak zárójelben jegyezzük meg, hogy míg 1998–2001 között országos átlagban 64–68% között mozgott az intézmények az aktív fekvőbeteg-ellátásból származó bevételének aránya a vizsgált kasszák között, addig ez az egyetemek esetében ez 72–76% között alakult.



1. ábra: Különböző ellátási szintek részesedése az OEP finanszírozásból (Egyéb: országos intézetek, gyermekkórházak, szakkórházak, szanatóriumok, krónikus intézetek)



2. ábra: Az egyes kasszákban származó egyetemi bevételek változásának mértéke (1998 = 100%)

A piaci részesedés arányának csökkenése figyelhető meg a CT/MRI-vizsgálatok, az esetfinanszírozott eszközök és a progresszív díjazás tekintetében. Az okok között vélelmezhetjük a nagyértékű diagnosztikai eljárások (CT/MRI) és az esetfinanszírozott beavatkozások további elterjedését az alacsonyabb ellátási szinteken (megyei és városi kórházakban). Az egyetemek részesedése a járóbeteg-szakellátásban érdemben nem változott a vizsgált 4 év során. Megemlítendő, hogy az egyes szakterületekből való részesedésre néhány esetben (pl. CT/MRI, műve-seállítás) jelentős hatással van a hazai magánvállalkozások megjelenése (4).

1. táblázat: Egyetemek részesedése a legnagyobb, illetve legkisebb súlyszámú HBCS-kből (4,1 verzió) (országos esetszám legalább 25)

HBCS kód	Legnagyobb súlyszámú HBCS-k	HBCS súlyszám	Egyetemek aránya az esetszámból (%)
7110	Újszülött, születési súly 999 g alatt	29,23171	60,9
7720	Akut leukaemiák magas malignitással, legalább 25 E szűrt és/vagy besugárzott vérkészítmény adásával	19,76505	51,6
9520	5 napot meghaladó gépi lélegeztetés craniotomia és gerincműtétek esetén	18,06344	13,9
7730	Akut leukaemiák nagy dózisu kemoterápiával, legalább 25 E szűrt és/vagy besugárzott vérkészítmény adásával	16,34575	14,2
9540	5 napot meghaladó gépi lélegeztetés arc, száj, nyaki betegségek kivételével	14,37239	19,6
7120	Újszülött, születési súly 1000–1499 g, jelentős műtéttel	13,68825	69,0
1920	Diagnosztikus katéterezés, percutan cardiovascularis műtét és coronaria bypass műtét	13,29177	83,5
7130	Újszülött, születési súly 1000–1499 g, jelentős műtét nélkül	12,94983	47,1
1360	Gümőkór polirezisztens kórokozóval	12,68797	0,0
177C	Coronaria bypass (négy vagy több), katéterezéssel	11,41392	70,1
181B	Jelentős szív- és érrendszeri műtétek kétéves kor alatt	10,65087	9,0
177A	Coronaria bypass katéterezéssel	10,50848	62,2
780A	Akut leukaemia, 18 év alatt, magas malignitással, társult betegséggel	10,30120	59,2
1930	Többszörös, kiterjesztett, jelentős szív- és érműtétek	10,29493	64,4
7330	Jelentős szív- és érrendszeri műtétek újszülöttkorban	9,65622	11,4
Összesen:			37,7
Legkisebb súlyszámú HBCS-k			
220C	Szívritmus-, vezetési zavarok sürgősségi ellátása	0,24898	0,0
6470	Abrasio nem malignus folyamatokban	0,23564	9,7
3530	Görcsrohammal járó epeútbetegségek sürgősségi ellátása	0,22837	39,4
616B	Circumcisio 18 év alatt	0,22712	10,8
8440	Intoxikáció alkohol- vagy drogfogyasztás miatt	0,22335	4,9
1070	Laryngitis subglottica speciális kezeléssel	0,22020	0,2
6490	Egyéb nőgyógyászati kisműtétek nem malignus folyamatokban	0,21576	9,9
857C	Mérgezés, gyógyszerek toxikus hatásai 18 év felett, társult betegség nélkül	0,21037	2,4
857D	Mérgezés, gyógyszerek toxikus hatásainak sürgősségi ellátása	0,20940	0,0
681B	Elektív abortusz	0,19944	10,7
022G	Epilepsia sürgősségi ellátása	0,19255	0,0
6800	Inkomplett vetelés műszeres befejezéssel	0,18697	12,1
856C	Allergiás reakciók sürgősségi ellátása	0,16686	0,0
297E	Emésztőszervi betegségek sürgősségi ellátása	0,15168	40,4
579C	Húgyrendszeri kövek, görcsállapotok sürgősségi ellátása	0,14426	0,0
Összesen:			10,2

Az aktív fekvőbeteg-ellátás és a progresszivitás változása

Az egyetemek helyzetének vizsgálatakor eldöntendő kérdés, hogy piaci részesedésük fokozódása a köz-kórházi feladatok egyszerű növelését jelentette a magas szintű, progresszív ellátás rovására, vagy a feladatbővülés mellett megmaradt szerepük az ellátási hierarchia csúcán.

Az 1. táblázat az egyetemek részesedését mutatja a 15 legnagyobb, illetve legkisebb súlyszámú HBCS-ből a 4.1 verzió alapján. Mind a legnagyobb, mind a legkisebb súlyszámú HBCS-knél azok kerültek értékelésre, melyek országos esetszáma legalább 25 volt. Látható, hogy míg a legmagasabb súlyszámú HBCS-k esetszámainak 37,7%-át látják el az egyetemek, addig a legalacsonyabb súlyszámú HBCS-knél ez mindössze 10,2%. Amennyiben a HBCS-eket nem szűkítjük a legalább évi 25 esetszámmra, akkor az egyetemek által ellátott esetek aránya a legnagyobb súlyszámú HBCS-k esetén 32,4% körül, míg a legkisebb súlyszámú HBCS-k esetén 10,5% körül van.

Ugyanezen elemzést elvégezve a HBCS 4,3 verziójára, hasonló eredményt kapunk: a legmagasabb súlyszámú HBCS-k 31,0%-át, a legalacsonyabb súlyszámú HBCS-k 9,8%-át látják el az egyetemek.

A 2. táblázatban az egyetemek részesedését ábrázoltuk a leggyakoribb, illetve a legritkább HBCS-k között, a 4.1 verzió alapján. A leggyakoribb HBCS-k az országos összesítés szerinti legnagyobb esetszámú csoportokat jelentik. Itt az egyetemek által ellátott esetek az összes eset 9,6%-át tették ki. A legritkább HBCS-eket az országos összesítés szerinti legkisebb esetszámú, de legalább országosan 100 ellátott esetet tartalmazó csoportokkal definiáltuk. A legritkább HBCS-k esetében az egyetemek által ellátott esetek az összes eset 30,1%-át tették ki. Amennyiben a legritkább HBCS-eket nem szűkítjük a legalább évi 100 esetszámmra, hanem az ez alattiakat vesszük figyelembe, az egyetemek által ellátott esetek aránya 30,4% körül van.

Ugyanezen elemzést elvégezve a HBCS 4,3 verziójára hasonló eredményt kapunk. A leggyakoribb HBCS-k 9,1%-át, míg a legritkább HBCS-k 31,5%-át látják el az egyetemek.

2. táblázat: Egyetemek részesedése a leggyakoribb és legritkább HBCS-kból (4,1 verzió) (országos esetszám legalább 100)

HBCS kód	Legnagyobb esetszámú HBCS-k	Országos esetszám	Egyetemek aránya az esetszámból (%)
2230	Atherosclerosis, angina pectoris, egyéb keringési betegségek	77 296	7,2
673A	Hüvelyi szülés szövődégmentes terhesség után	55 945	12,5
2130	Szívelégtelenség	51 801	7,6
7270	Újszülött, születési súly 2499 g felett, jelentős műtét nélkül, normális újszülött diagnózissal	50 421	10,9
681B	Elektív abortusz	45 015	10,7
4100	Gerincbetegségek	43 589	5,1
9690	Kísérő személy ellátása	40 635	11,8
015C	Cerebrovasculáris betegségek speciális vizsgálatokkal igazolva	34 107	7,7
822A	Depresszív szindrómák 60 év alatt	33 375	5,2
6470	Abrasio nem malignus folyamatokban	32 123	9,7
144B	Asthma, bronchitis, egyéb krónikus obstruktív betegségek 18 év alatt	31 398	6,5
950B	Egyéb kemoterápia 18 év felett	30 459	21,3
9430	Sugárterápia	26 863	14,6
015B	Cerebrovasculáris betegségek (kivéve TIA), praecerebrális érelzáródás speciális kezelés nélkül	25 261	7,1
098B	Tonsillektómia, adenotomia, 18 év alatt	24 593	10,5
Összesen:		602 881	9,6%
Legkisebb esetszámú HBCS-k			
765Z	Vérképző-, immunológiai rendszer műtétei súlyos társult betegséggel	120	30,0
579C	Húgyrendszeri kövek, görcsállapotok sürgősségi ellátása	120	0,0
8530	Váll, felkar, kéz többszörös sérülése miatti műtétek	119	1,7
1040	Epiglottitis	115	9,6
7230	Újszülött, születési súly 2499 g felett, jelentős műtéttel	113	54,8
948B	Egyéb sarcoma kemoterápiája 18 év alatt	111	89,5
274B	Rectumresectio társult betegség nélkül	110	18,1
3760	Speciális hát-, nyakműtétek	108	16,6
6110	Férfi reprodukív rendszer radikális műtétei	106	13,2
5320	Mellékveseműtétek	106	55,0
572B	Húgycsőműtétek 18 év alatt	105	28,6
7240	Újszülött, születési súly 2499 g felett, kisebb hasi műtéttel	104	55,8
003C	Rutin intracranialis műtétek 18 év alatt	102	13,7
9240	Fej, mellkas, alsó végtag politraumatizált állapota	100	2,0
5680	Vese, húgyhólyag műtétei (kivéve radikális műtétek) egyéves kor alatt	100	68,9
Összesen:		1640	30,1

Megállapítható tehát az esetszámok gyakoriságának vizsgálata alapján, hogy a gyakran előforduló, hétköznapi eseteket az egyetemek átlagos piaci részesedésüknél kisebb arányban látják el. Ezzel szemben a ritka, ezáltal speciális felkészültséget igénylő eseteket az egyetemek jóval nagyobb arányban látják el, mint átlagos piaci részesedésük indokolná.

Teljesítménymutatók

Végezetül a 3. táblázatban összefoglaltuk az aktív fekvőbeteg-szakellátás néhány teljesítménymutatóját. Látható, hogy szinte valamennyi paraméter tekintetében az egyetemek értékei a legjobbak. Külön kiemelendő az ágyszámra vetített fajlagos mutatók értéke, mind az egy ágyra jutó átlagos súlyszám, mind az egy ágyra jutó átlagos esetszám tekintetében.

A teljesítménymutatók értékelése alapján is megérősíthetjük, hogy az egyetemek betöltik azt a szerepet, amit az ellátási hierarchiában elfoglalt helyük megkíván.

Ugyanakkor azt is megjegyezzük, hogy az egyetemek egymáshoz viszonyított helyzetében is jelentős eltérések vannak, illetve a közöttük lévő arányok is az átrendeződés jeleit mutatják az elmúlt években. Ez azonban nem képezi a jelen tanulmány témáját.

Megbeszélés

Bár a dolgozatban vizsgált témát sok oldalról és sokféle módszertannal lehet megközelíteni, jelen elemzésünk alapján megállapíthatjuk, hogy az orvostudományi egyetemek a progresszív betegellátási hierarchiában betöltik azt a szerepet, amit szakmai súlyuk és a velük szemben támasztott elvárások megkívánnak. Ugyanakkor igen ellentmondásos az a tény, hogy – amint azt a dolgozat első részében ismertettük – a jelenlegi finanszírozási rendszerben a progresszív ellátást honoráló ún. progresszivitási díjből az egyetemek részesedése fokozatosan csökkent. Jelentős előrelépést jelentene a progresszivitási szintek definiálása, vagyis annak meghatározása, hogy adott szakterületen mit várunk el egy városi, megyei kórháztól, illetve egy egyetemi klinikától. Ezen szintek meghatározása elsősorban szakmai, másodsorban finanszírozási kérdés, azonban mind a szakmának, mind a finanszírozónak hasznos lenne, ha a betegeteket a számukra legmegfelelőbb szakmai szinten lévő intézményekben látnák el.

Klasszikus probléma az egyetemek oldaláról, hogy ugyan nagyon szép és elegáns dolog a prog-

3. táblázat: Az egyes intézménytípusok teljesítménymutatói (2000. 10.–2001. 09.)

Ellátási szint	Átlagos ápolási nap/ eset	Átlagos súlyszám/ ágy/hónap	Átlagos esetszám/ ágy/hónap	Case-mix index	Ágykihasználtság (%)
Országos intézetek	9,0	3,6	2,6	1,37	77,5
Egyetemek	7,2	4,6	3,5	1,32	81,3
Megyei kórházak	7,5	3,2	3,2	0,99	79,4
Fővárosi kórházak	7,7	3,0	3,2	0,95	81,1
Városi kórházak	7,4	2,7	3,2	0,86	76,9
Országos átlag	7,6	3,2	3,2	1,00	78,9

resszivitás, a magas szakmai színvonalon nyújtott ellátás, azonban a vakbélműtétért – és bármely más beavatkozásért – az egyetemek is ugyanazt a díjazást kapják az Országos Egészségbiztosítási Pénztártól, mint bármelyik közkórház. Az egyetemi lét, az oktatás, a betegellátás és a tudományos kutatás hármassága azonban megköveteli olyan szakmai, személyi és tárgyi feltételrendszer biztosítását, ami a fentebb említett OEP forrásokból nagyon nehezen oldható meg. Ez még akkor is így van, ha az egyetemek más csatornákon keresztül is részesülhetnek díjazásban oktatási, kutatási tevékenységükért és a fenntartó köteles gondoskodni a beruházásokról, fejlesztésekről. Azon megállapítást, mely szerint az oktatókórházakban általában magasabbak az ellátási költségek, mint a nem oktatókórházakban, irodalmi adatok alapján tényként fogadhatjuk el (7, 13, 16).

A megoldás keresésénél kellő gondossággal kell eljárni, nehogy a nagy igyekezetben olyan hibákat kövessünk el, amiket később nehéz lehet helyrehozni (5). Az egyetemek véleményének figyelembevétele pedig alapvető sikerkritérium. Olyan környezetet kell tehát biztosítani, hogy az orvosegyetemek a gyorsan változó világban és az egészségügy aktuális változásai közepette a betegellátás, tudományos kutatás és az oktatás tradicionális és elválaszthatatlan hármassága szerinti feladataikat a jövőben is el tudják látni (8, 15)].

Az orvosegyetemen rendelkezhető legtöbb városban tárgyalások folynak az egyetem és a városban található többi egészségügyi szolgáltató (városi kórház, megyei kórház, járóbeteg szakrendelő, stb.) közötti együttműködés, munkamegosztás megszervezéséről (2). Ez vélhetően mindkét fél számára igen fontos és igen fájdalmas lépés lesz, de az ellátásszervezés racionalizálása miatt elkerülhetetlen. Fontos hangsúlyozni, hogy a kölcsönösen elfogadható megoldás megtalálása végett minden érdekelt félnek kellő önmérsékletet kell tanúsítani.

A nemzetközi gyakorlatban számos módszer létezik az egyetemek nyújtotta többlétszolgáltatások anyagi elismerésére. Ezek a kompenzációs módszerek általában az adott országban alkalmazott finanszírozási módszerekhez igazodva honorálják a magas szintű szakmai ellátást. Belgiumban például a nem orvosi költségek (ápolás, szállás, infrastrukturális költségek) napi díj alapján történő finanszírozásában annak mértéke az egyetemi ágyak esetében magasabb (6). Németországban az új kórház-finanszírozási rendszer bevezetésének előkészítése kapcsán alapvető elvárásaként fogalmazódott meg az új rendszer-

rel szemben egyes speciális költségek (pl. alacsony esetszámú betegségek, oktatás-képzés) finanszírozásának rendezése (1). Az Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálatok szerint a Medicare által finanszírozott körben az oktatókórházakban általában magasabb költségigényű ugyanazon betegek ellátása, mint az egyéb kórházakban, ugyanakkor jobbak is a gyógyulási mutatóik (14).

Az egyetemek által betöltött funkció, az elvárásokkal szembeni megfelelés ugyanakkor nem indokolhatja az esetleges könnyelműségeket gazdálkodásukban.

Az egyetemi finanszírozás problémáját a szerzők reális és megoldására váró gondnak tekintik. A probléma rendezését a jelenlegi finanszírozási rendszer keretei között, ahhoz szervesen illeszkedve kell megoldani. Nem szerencsés a finanszírozás fő áramlataitól eltérő megoldást alkalmazni, mivel az csak tüneti kezelést ad, és rövid távon segíthet ugyan, hosszabb távon azonban nem biztosítja az egyetemek finanszírozásának stabil rendezését.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk Kosztolányi György professzor úrnak (intézetvezető egyetemi tanár, az MTA tagja, a Pécsi Tudományegyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum elnöke) a kéziratához fűzött megjegyzéseiről és tanácsaiért.

A dolgozatban megfogalmazottak nem jelentik a vizsgált témában az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos álláspontját.

IRODALOM: 1. Ari L., Forgách L.: Új finanszírozási rendszer a német kórházakban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2001, 39, 129-133. – 2. Bartha L., Bosnyákovic T.: Együtt vagy egymás mellett? Gondolatok az egyetemi és városi egészségügyi rendszer együttműködésének lehetőségeiről. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2002, 40, 143-148. – 3. Belicza É., Boján F.: Teljesítménymutatók a hazai fekvőbeteg gyógyintézetekben az 1993. július 1. – 1994. június 30. között elbocsátott betegek adatai alapján. *EMIKK füzetek* 6. szám. *EMIKK*, Debrecen, 1995. P. 3. – 4. Boncz I., Donkáné Verebes É., Oberfrank F.: Közpénzek és magánfinanszírozás az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által finanszírozott gyógyító-megelőző ellátások területén. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2001, 39, 559-566. – 5. Bordás I.: Mit fejzenek ki a HBCs súlyszámok? *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 1999, 37, 44-52. – 6. European Observatory on Health Care Systems: „Health Care Systems in Transition”: Belgium. WHO, Copenhagen, 2000, P. 40. – 7. Iezzoni L. L., Shwartz M., Moskowitz M. A. és mtsai: Illness severity and costs of admissions to teaching and nonteaching hospitals. *JAMA*, 1990, 264, 1426-1431. – 8. Kosztolányi Gy.: Egyetemek kht.-ben és az orvosképzés. *Világ Gazdaság Konferencia*, Budapest, 2002. március 27. – 9. Mandl J. (*Egészségügyi Tudományos Tanács*): Az Egészségügyi Tudományos Tanács Plenumának állásfoglalása az orvosegyetemek helyzetéről. *LAM*, 1995, 5, 635-636. – 10.

Nagy A. L.: Az orvostudományi egyetemek helyzete, illeszkedése a felsőoktatás tervezett átalakításához. LAM, 1996, 6, 365-367. – 11. Oberfrank F.: A varázspálca két vége: struktúra és finanszírozás az egészségügy átalakításában. Világgazdaság Konferencia, Budapest, 2002. március 27. – 12. Réthelyi M., Rosivall L., Szathmári M. és mtsai: Egyetemes reformok, egyetemi szempontok. LAM, 1995, 5, 729-733. – 13. Sloan F. A., Feldman R. D., Steinwald B.: Effects of teaching on hospital costs. J Health Econ, 1983, 2, 1-28. – 14. Taylor, D. H., Whellan, D. J., Sloan, F. A.: Effects of admission to a teaching hospital on the cost and quality of care for Medicare bene-

ficiaries. N. Eng. J. Med., 1999, 340, 293-299. – 15. Tulassay T.: Miért elképzelhetetlen az egészségügyi felsőoktatási intézmények klinikai szervezeteinek leválasztása? LAM, 1997, 8, 288-291. – 16. Zimmerman, J. E., Shortell, S. M., Knaus, W. A. és mtsai: Valuse and cost of teaching hospitals: a prospective, multicenter, inception cohort study. Crit. Care Med., 1993, 21, 1432-42.

(Bonzc Imre dr., Budapest, Váci út 73/a. 1139
e-mail: boncz.i@oep.hu)

10th Anniversary Course of the Budapest Nephrology School

Under the Auspices of ISN, ERA and EKRA
August 28 – September 02, 2003

Nephrology Research and Training Center
Semmelweis University, Budapest
Worldwide Hungarian Medical Academy
Vanderbilt University Medical Center
University of Toronto
Hungarian Kidney Foundation

To be held at the Semmelweis University with the participation of distinguished international faculty. One of the best known refreshing courses on nephrology has attracted many young physicians from Europe and around the world during the past decade. The course is designed to meet the requirements of 45 European/ US CME credit points. Main topics of the upcoming school include:

- Molecular Physiology and Pathophysiology
- Glomerular Disease with Nephrotic Syndrome
- Systemic Diseases Affecting the Kidney
- Divalent Ion Metabolism
- Fluid and Electrolyte
- Disorders of Bone Metabolism
- Nephrolithiasis
- The Gene and its Function in the Kidney
- Hereditary Nephropathies
- Renal Carcinoma
- Interventional Nephrology
- Cardiac Disease and Renal Patients
- Diabetic Nephropathy
- Obesity and the Kidney
- Hypertension
- Diuretics
- Renal Anaemia
- Pregnancy and the Kidney
- Urinary Tract Infections
- Interventional Nephrology
- Dialysis Modalities
- Techniques and Management of CAPD Patients
- Chronic Renal Transplant Rejection
- Ethical and Economical Considerations
- Workshops; Panel Discussions; Meet Professors
- Visiting of Dialysis Units or Molecular Biology Laboratorie

Bring your own questions and cases to discuss!

FACULTY:

Joanne Bargman, György Deák, Simin Goral, Ágnes Haris, Eli Holtzman, Donscho Kerjaschki, Raymond T. Krediet, Norbert Lameire, Friedrich Luft, Heini Murer, Andrew J. Rees, Eberhard Ritz, László Rosivall, Detlef Schlöndorff, Gerald Schulman, András Tislér, Tibor Tóth, Sándor Túri, Stephen Vas, Andrzej Wiecek, David Warnock

The registration fee includes admission to the teaching sessions, accommodation in a three-star hotel, full boarding (breakfast, lunch, dinner), a boat tour with dinner on the Danube and all other social programs. The fee is 780 EURO Fellowships available. The number of participants is limited ("Early bird...!"). For further information and application please write to:

László Rosivall, MD, PhD, DSc

Professor of Pathophysiology
Semmelweis University, Institute of Pathophysiology
Nephrology Research and Training Center.
Nagyvarad ter 4, 1089 Budapest, Hungary.
Fax: +361-2100-100; Email: rosivall@net.sote.hu

A Renitec-család új tagja

A célértékek könnyebben elérhetőek

Nagyobb vérnyomás-csökkentő hatás¹

- + Az enalapril minden előnyével
- + Kényelmes, napi egyszeri adagolás



Szisztolés vérnyomás



további 12 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz* képest

Diasztolés vérnyomás



további 7 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz képest

Multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, újlavak hatékonysági és tolerálhatósági vizsgálat 402 (18–80 éves) kezeletlen vagy kezelt enyhe és középsúlyos hipertóniás beteg körében (115>DBP>95 Hgmm). A 8 héten keresztül 20 mg enalaprilkezelésre nem normalizálódott vérnyomású betegek (n=296) közül randomizációt követően 99 beteg további 8 héten keresztül napi egyszeri 20 mg enalapril + 6 mg hidroklorotiazidot kapott, míg a placebo csoport (n=98) csak 20 mg enalapril. A kombinációs csoportban elért további vérnyomáscsökkenés nagyságát a randomizációkor mért értékhez képest tüntették fel.

*20 mg enalapril

Referencia: Guul SJ et al.: The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dosage of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. Am J Hypertens 1995; 8:727-731

Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002
A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
A Renitec a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
10-2003-XNT-02 H-06 JA2



MSD Magyarország KFT.
1123 Budapest, Alkotás út 50., Tel.: 224-8200, Fax: 224-8288

20 mg enalapril maleát + 6 mg hidroklorotiazid, MSD

Renitec[®] Plus

Eosinophil gastritis gyomorrákot utánozó formája

Bori Rita dr. és Cserni Gábor dr.

Bács-Kiskun megyei Önkormányzat Kórháza, Patológiai Osztály, Kecskemét
(osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.)

A szerzők eosinophil gastritis esetét mutatják be egy 65 éves nőbetegnél. A betegség előrehaladott gyomorürülési zavar klinikai képében jelentkezett, jelentős gyomorfall-megvastagodással járt. Gyomorrák klinikai gyanúja és előrehaladott pylorusstenosis miatt gyomorresectio történt, melynek szövettani vizsgálata igazolta a gyulladós elváltozást a gyomor izomrétegében. A szerzők az eset ismertetése mellett áttekintik a kórkép klinikopatológiai jellemzőit.

Kulcsszavak: eosinophil gastritis, gyomorürülési zavar, gyomorrák, klinikopatológiai jellemzők

Eosinophilic gastritis simulating gastric carcinoma. A case of eosinophilic gastritis is reported in a 65-year-old woman. The disease presented with signs of delayed emptying, vomiting and substantial thickening of the antrum. Partial gastrectomy was performed because of the suspicion of gastric cancer and pyloric stenosis. Histopathology established the diagnosis of eosinophilic gastritis of mural type. Clinicopathological features of the disease, as well as its differential diagnosis are summarised in the discussion.

Key words: eosinophilic gastritis, delayed emptying, gastric cancer, clinicopathological features

Az eosinophil gastroenteritis egy ritka, néha konzervatív kezelésre is regrediáló betegség, amelyet ritkása és megtévesztő megjelenése miatt csak elvétve sikerül műtét előtt kórismézni. Közleményünkben egy tumor gyanúját felvető és ilyen iránydiagnózissal részleges gastrectomián átesett beteg esetét ismertetjük.

Esetismertetés

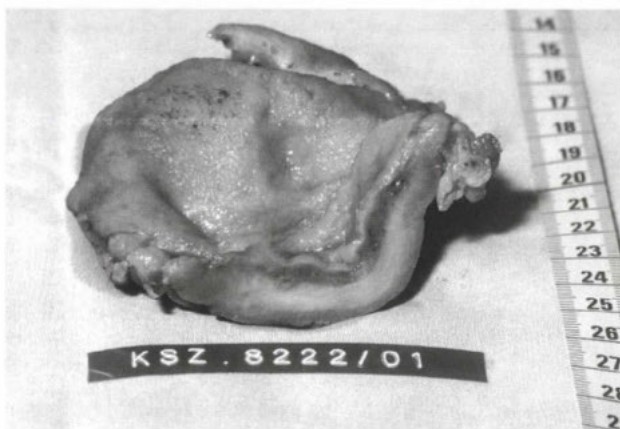
A 65 éves nő anamnézisében jelentős megbetegedés nem szerepel. Felvétele előtti hetekben étkezéseket követő teltségérzés, majd ismételt, gyakorlatilag a táplálkozást lehetetlenné tevő hányás jelentkezett, időnként jobb felhasi fájdalmak kíséretében. A fenti panaszok miatt kivizsgálás történt. A hasi ultrahangvizsgálat és a gasztroszkópia során pylorus stenosis és az antrumnak megfelelően a gyomorfall-megvastagodása mutatkozott, ami elsősorban scirrhosus gyomorrák lehetőségét vetette fel. A gasztroszkópos vizsgálat során a nyálkahártyán lényeges eltérést nem láttak, viszont a nagyfokban beszűkült pyloruscsatornán csak nehezen tudták a műszert átvezetni, és a gyomorban nagy mennyiségű ételmaradék volt. Az antrum területéről vett biopsziás minta vizsgálata akut gastritist igazolt *H. pylori*-infekcióval.

Tekintettel a nagyfokú stenosisra és a klinikai tünetekre, Billroth II. szerinti gyomorresectio történt, melyet a beteg epekövésségére való tekintettel cholecystectomiával egészítettek ki. A beküldő diagnózis scirrhosus gyomorrák volt.

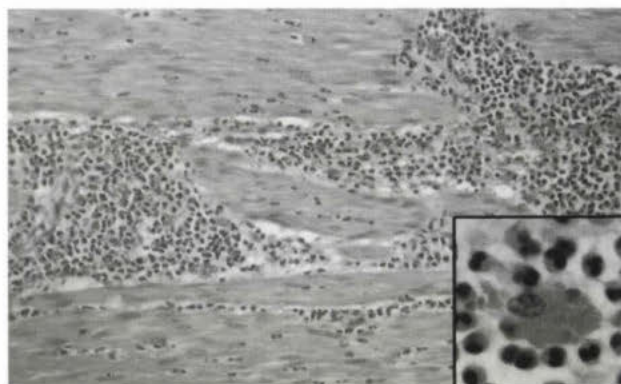
Az eltávolított gyomorrészlet a nagygyömbület mentén felvágva érkezett. A pylorusgyűrű területén a fal kifejezet-

ten tömött volt, a nyálkahártyaredőzet megtartottnak, de vaskosnak tűnt. A metszlepon a gyomor falvastagság 1cm felett volt (1. ábra). Az elülső fal nyálkahártyáján látszott az előzetes biopszia nyoma.

Mikroszkópos vizsgálattal az izomréteget területenként destruáló gyulladást találtunk, mely a nyálkahártyát megkímélte. A gyulladós sejtek nagy része eosinophil granulocytá és habos citoplazmájú macrophag volt (2. ábra). A nyálkahártya *H. pylori* asszociált aktív-krónikus gyulladása morfológiailag jól elkülönült a főleg az izomréteget érintő krónikus eosinophil sejtes gyulladástól. Malignitásra utaló szöveti eltérés nem igazolódott, a klinikai tünetek okaként a vizsgálat eosinophil gastritis muralis típusát igazolta.



1. ábra: A műteti preparátum egy részének makroszkópos képe. A metszlepon jól látható a tunica muscularis propria kiszélesedése



2. ábra: Az eosinophil gastritis szöveti képe. Nagyszámú eosinophil granulocytá tolja szét a tunica muscularis propria simaizomsejtjeit (hematoxilín-eosin $\times 100$). Betét: Az eosinophil granulocyták mellett eosinophil szemcsézettséget mutató macrophagok képezték a lobsejtes populációt (hematoxilín-eosin $\times 400$)

Megbeszélés

Az eosinophil gastroenteritis viszonylag ritkán diagnosztizált kórkép (1), melyet először 1937-ben írtak le (6). A betegség etiológiája ismeretlen. A perifériás

eosinophilia gyakori jelenléte, az egyes esetekben emelkedett szérum-IgE-szint és a kortikoszteroidokra való terápiás válasz alapján elsősorban az allergiás eredet lehetősége merült fel. Egyes szerzők bizonyos ételallergének (3), mások férgek – Anisakine lárva fertőzés – jelentőségét vetették fel (10). *Leinbach és munkatársai* úgy gondolják, hogy egy öngerjesztő folyamatról van szó, amelyben bizonyos ételek csak a folyamat fellángolásáért felelősek (7). Leírták kötőszöveti betegségekkel való társulását is (2).

A kórkép a gastrointestinalis traktus egy vagy több szegmentumát érintheti, de az antrum szinte minden esetben érintett, ami a tünetek nagy részéért – így a pylorusszűkületért, hányásért és hasi fájdalmakért, következményes testi leromlásért – felelőssé tehető (5, 8). Egyéb tünetek közt szerepelhet a proteinvesztő enteropathia, gastrointestinalis vérzés és viszonylag gyakori a perifériás eosinophilia is (11). Esetünkben kvalitatív vérképvizsgálat nem történt, pedig előrevihette volna a kórismézést. A klinikai megjelenés gyakran malignus tumor vagy peptikus fekély lehetőségét veti fel.

Klein és munkatársai három fő csoportot különböztetnek meg a zsigeri érintettség lokalizációja szerint, mely lehet mucosalis, muralis vagy serosalis forma. A pylorusobstructio, mint azt esetünk is példázza, főleg a muralis típus jellemzője (5).

A diagnózist a klinikai kép és az endoszkópos minták együttes értékelése adhatja (4, 9). Mivel a

1. táblázat: Az eosinophil gastritis és a gyomorrák elkülönítése néhány jellemzőjük alapján

Eosinophil gastritis (muralis típus)	Gyomorrák (diffúz típus)
<p>Klinikum</p> <ul style="list-style-type: none"> – Általában a 2–5. évtizedben manifesztálódik – Hányinger, hányás, hasi fájdalom, pylorusstenosis tünetei (antrum a praedilectios hely), fogyás – Nemritkán allergiás anamnézis, esetleg ételintolerancia – Eosinophillia – Nyálkahártya egyidejű érintettsége esetén: hasmenés, fogyás, proteinvesztés, vérzés; serosa érintettsége esetén: eosinophil sejtes ascites – Szteroidokra általában regrediáló tünetek <p>Endoszkópos kép</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aspecifikus nyálkahártyakép, illetve nyálkahártya-érintettség esetén gulladós jelenségek, vizenyő – Rigiditás, szűkület <p>Képkalkotók leletei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kontrasztos röntgen: sima, koncentrikus vagy szabálytalan antrumszűkület vagy multiplex polypoid kiesés a distalis gyomorban, rigiditás, tágulás hiánya – UH, CT: gyomorfallal megvastagodása, esetleges hyperplasiás nyirokcsomók észlelése – Endoszonográfia: a gyomorfallal megvastagodása, echoszegény gyulladt és vizenyős területek, melyek mellett az izomrétegre korlátozott folyamatnál a gyomor réteges tagoltsága kivehető, hyperplasiás nyirokcsomók lehetnek <p>Szövettan</p> <ul style="list-style-type: none"> – Eosinophil sejtes infiltráció, amely a felszínes rétegek érintettségének hiányában a felszínes biopsziákban rejtett marad – Histiocyták, lymphocyták – A muscularis propria gulladós izzadmány okozta kiszélesedése 	<ul style="list-style-type: none"> – Általában a 4. évtized után manifesztálódik – Korai: gyakran tünetmentes, esetleg diszkomfort, fájdalom, hányinger; – Előrehaladott: fájdalom, fogyás, dyscomfort, lokalizációfüggő obstructio tünetek, gastrointestinalis vérzés tünetei, metastasisok okozta tünetek <ul style="list-style-type: none"> – Korai esetben cerebriform (gyriform) nyálkahártya-elevatio vagy halvány folt, esetleg besüppedés, enyhe texturaváltozás, tömörség – Előrehaladottabb esetben nyálkahártya-egyenetlenség, halvány szín, rigiditás (szegényes lelet) – Kontrasztos röntgen: redők hiánya, rigiditás, szűkület, tágulás hiánya, csökkent perisztaltika – UH, CT: gyomorfallal megvastagodása, áttétes nyirokcsomók, ha vannak, környezettel való kapcsolat – Endoszonográfia: gyomorfallal megvastagodása, echoszegény laesio, szabályos réteges szerkezet felbomlása, esetleges nyirokcsomó-megnagyobbodás kimutatása <ul style="list-style-type: none"> – A nyálkahártyában mindig azonosítható érintettség, bár ennek makroszkópos (endoszkópos) jele gyakran nincsen (mintavétel függvénye), a nyálkahártya szabályos struktúrájának felbomlása – Féltreolt, hyperchrom magvú dyscochesiv daganatsejtek, olykor pecsétgyűrű alakú sejtek a progresszió függvényében különböző anatómiai rétegekben – E-cadherin negativitás mellett ösztrogén- és progesteronreceptor negativitás (lobularis emlőráktól való elkülönítés)

2. táblázat: A gyomorfal megvastagodásával, esetleg szűkülettel járó felnőttkori kórképek

Gyomorrák (diffúz típus)
Gyomorlymphoma
Metastasis a gyomorban
Peptikus fekély okozta hegesedés, stenosis
(pl. homokóragyomor)
Crohn-betegség
Eosinophil gastritis
Sarcoidosis, tuberculosis
Eosinophil granuloma (Langerhans-sejtes histiocytosis)
Postirradiációs hegesedés
Felnőttkori hypertrophiás pylorusstenosis

nyálkahártya nem mindig érintett, ez esetenként nehéz lehet. Azoknál a betegekénél, akiknél az antralis érintettség dominál, a carcinoma fontos differenciáldiagnosztikai problémát jelent, különösen idősebb korban (1. táblázat). Bár esetünkben nem vetették fel, a gyomorlymphoma, amely szintén járhat a gyomorfal rigiditásával, megvastagodásával ugyan-csak reális differenciáldiagnosztikai alternatíva (2. táblázat). Malignitás gyanúja miatt ilyenkor gyomorresektóra kerülhet sor, és csak a sebészi preparátum szövettani feldolgozása teszi lehetővé a diagnózist (1). A kezelésben az irodalmi adatok alapján a kortikoszteroidok állnak az első helyen (11), bár néha előfordulnak rezisztens esetek is, és spontán remisszióról is beszámoltak már (3).

A gyomorfal megvastagodásával és esetleges szűkületével járó elváltozások esetében a differenciáldiagnosztikában a malignus folyamatok mellett az eosinophil gastritisre is gondolni kell (2. táblázat), különösen akkor, ha a nyálkahártyában eltérést nem lehet igazolni. Sajnos a nyálkahártya látszólagos ép volta alapján nem lehet teljesen kizárni a linitis plastica típusú gyomorrákot sem, hiszen annak felszínes,

erodált vagy fekélyes része protonpumpagátló kezelés mellett újrarahámosodhat, és látszólag szanálódhat (nem közölt klinikopatológiai esetmegbeszélés). Mély biopsziák segíthetnek a helyes diagnózis felállításában, és amennyiben a beteg tünetei lehetővé teszik, úgy eosinophil gastritisben a szisztémás gyógyszeres kezelés részesítendő előnyben a sebészi megoldással szemben, hiszen a betegek java részénél ez a tüneteket megszüntetheti.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket Velösy Borbála dr.-nak, az 1. táblázat elkészítésében nyújtott segítségével.

IRODALOM: 1. Caldwell, J. H., Mekhjian, H. S., Hurtubise, P. E. és mtsa: Eosinophilic gastroenteritis with obstruction. Immunological studies of seven patients. *Gastroenterology*, 1978, 74, 825-829. – 2. DeSchryver-Keckemeti, K., Clouse, R. E.: A previously unrecognized subgroup of eosinophilic gastroenteritis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1984, 8, 171-179. – 3. Jacobson, L. B.: Diffuse eosinophilic gastroenteritis: an adult form of allergic gastroenteropathy. *Am. J. Gastroenterol.*, 1970, 54, 580-588. – 4. Katz, A. J., Goldman, H., Grand, R. J.: Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology*, 1977, 73, 705-709. – 5. Klein, N. C., Hargrove, R. L., Sleisenger, M. H. és mtsa: Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*, 1970, 49, 299-319. – 6. Kaijser, R.: Zur kenntnis des allergischen affektionen des verdauungskanals von standpunkt des chirurgenaus Arch. Klin. Chir., 1937, 188, 36-64. – 7. Leinbach, G. E., Rubin, C. E.: Eosinophilic gastroenteritis: A simple reaction to food allergens? *Gastroenterology*, 1970, 59, 874-889. – 8. Moots, R. J., Prouse, P., Gumpel, J. M.: Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium chromoglycate. *Gut*, 1988, 29, 1282-1285. – 9. Navab, F., Kleinman, M. S., Algazy, K. és mtsai: Endoscopic diagnosis of eosinophilic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1972, 19, 67-69. – 10. Watt, I. A., McLean, N. R., Girdwood, R. W. A. és mtsai: Eosinophilic gastroenteritis associated with a larval anisakine nematode. *Lancet*, 1979, 2, 893-894. – 11. Weisberg, S. C., Crosson, J. T.: Eosinophilic gastroenteritis. Report of case of thirty two years duration. *Dig. Dis.*, 1973, 18, 1005-1014.

(Bori Rita dr., Keckemet, Nyíri út 38. 6000)

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, Őllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Őllői 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 könyvadásító 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



Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnézisének, 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 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 Ft



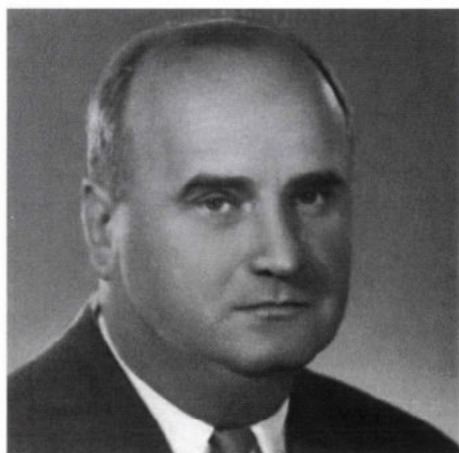
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Förgeteg János sebészfőorvos születésének 100. évfordulóján



1. ábra: Förgeteg János dr.

Förgeteg János dr. 1903. január 28-án Szegeden született. Középiskolai tanulmányait a szegedi Kegyesrendi Városi Főgimnáziumban végezte, ahol 1921. július 25-én érettségizett.

Orvosi tanulmányai a szegedi Magyar királyi Ferencz József Tudományegyetem Orvostudományi karán végezte, ahol 1927. június 4-én kapott diplomát. A korabeli sajtó címlapon számolt be arról, hogy a Szegedre települt egyetemen Förgeteg János volt az első végzett orvosdoktor azok közül, akik Szegeden kezdték tanulmányaikat.

Első munkahelye a szegedi egyetem sebészeti klinikája volt, ahol a diploma megszerzése után, mint díjtalan műtőnövendéket alkalmazták, s 1929. május 23-án szerzett sebésműtői bizonyítványt. Ez

után a balassagyarmati kórház sebészeti osztályára nevezték ki alorvosnak, majd 1929. december 1-jétől a soproni Erzsébet Kórház sebészeti osztályán dolgozott alorvosként. Itt, a nagyszámú, önállóan végzett műtéteken keresztül nagy gyakorlatra tett szert elősorban a fül-orr-torokgégészeti, urológiai, valamint a szülészeti-nőgyógyászati területeken.

Munkája alapján Király Jenő dr., királyi egészségügyi főtanácsos, kórházigazgató, sebész főorvos, alkalmasnak minősítette önálló sebészeti osztály vezetésére, ezért 1941. június 19-én kinevezték a zentai Városi Kórház sebészeti osztály vezetőjévé. Szakmai munkáját frontszolgálat keretein belül folytatta a Don-kanyarban, majd súlyos betegen hazakerülve Zentán folytatta sebészi tevékenységét, háború végéig. Miután a békeszerződés alapján Zenta Jugoszlávia része lett, onnan kiutasították. 1945-ben pályázat útján nyerte el a celldömölki Városi Kórház sebészfőorvosi állását, ahol később ellátta a kórházigazgatói feladatokat is.

Szűkebb szakmai érdeklődése ezidőtájt már a gastroenteralis, valamint a varixsebészet volt. E területről felkért előadója volt számos nemzetközi és hazai tudományos fórumnak.

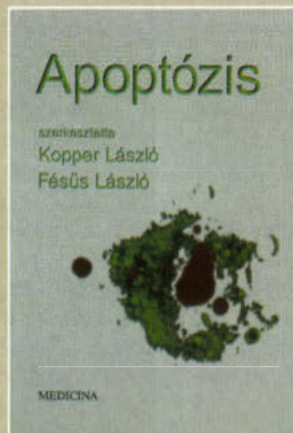
1950-ben áthelyezték Kecskemétre, ahol a Megyei Kórház sebészeti osztályának vezetésével bízták meg, majd 1951-ben kinevezték a Kiskunfélegyházi Városi Kórház igazgató sebész főorvosává.

1952 júliusától, 1963. április 25-én bekövetkezett haláláig Szolnok Megyei Kórház sebész főorvosaként dolgozott.

Hamvait, Budapesten a Szt. Gellért Plébánia urnatemetőjében helyezték örök nyugalomra.

Förgeteg Ildikó

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 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 információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizgára 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

Endokrinológia

Acromegaliát okozó növekedési hormont befolyásoló hormont elválasztó carcinoid daganat: esetismertetés. Altstadt, T. J. és mtsai (Dept. of Surgery, Indiana Univ. School of Med., Emerson Hall, Room 139, 545 Barnhill Drive, Indianapolis, IN 46202-5124, USA): *Neurosurgery*, 2002, 50, 1356-1360.

Az acromegalia prevalenciája 38–69 eset/millió lakos, évi incidenciája az általános népességben 2,8–4 eset/millió. Az esetek többségéért az elülső hypophysisleány növekedési hormont fokozottan produkáló adenomája felelős, a növekedési hormon ectopiás elválasztásáért felelős tumork jóval ritkábbak, mindössze 1%-ban fordulnak elő, és az irodalomban eddig 50 ilyen esetről van közlés.

A szerzők egy olyan 19 éves ázsiai-amerikai fiatalember kórrajzát közlik, akinek vékonybélben 2 évvel korábban fedezték fel carcinoid daganatát, amely eltávolításra nem volt alkalmas, a májban és nyirokcsomókban számos metastasist találtak. 3 hónappal intézeti felvétele előtt a domináló fejfájás miatt elvégzett koponya-CT-vizsgálat diffúzán megnagyobbodott hypophysistömeget mutatott acromegaliás klinikai jelek mellett. Az MRI kiegészítő vizsgálat azt mutatta, hogy a sellát kitöltő massa suprasellarisan is terjeszkedett és a chiasma opticumra is nyomást gyakorolt. Az endokrinológiai vizsgálatok közül a növekedési hormon, az insulinszerű növekedési faktor-1 szintje igen jelentős mértékben fokozódott, a növekedési hormon releasing hormon szintje viszont a normális tartományba esett.

Transzphenoidalis resectióval a tumort el tudták távolítani, a szövettani vizsgálat csak hypophysishyperplasiát mutatott, adenoma jeleit nem találták. A továbbiakban a betegnek tartós hatású octreotidet (Sandostatim LAR) adtak az acromegalia és a carcinoid tumor további ellenőrzésével. A lágyrészek duzzadása megszűnt, úgyszintén a beteg fejfájása, a fokozott izzületi panaszok és az izzadás is a 6 hónapos ellenőrzése során, és a kezdeti emelkedett hormonértékek valamennyien

normalizálódtak. Így a már metastasisal élő beteg további sorsát valameddig kedvezően tudták befolyásolni. Az érdekes esetismertetéshez Kovács Kálmán (Toronto), Post K. D. (New York) és Laws Jr. E. R. (Charlottesville) fűzött rövid kommentárt.

Iványi János dr.

Mellékvese eredetű phaeochromocytoma spontán rupturája. Sumino, Y. és mtsai (Dept. of Urol., Oita Med. Univ., Oita, Japán): *J. Urol.*, 2002, 168, 188-189.

A mellékveséből kiinduló phaeochromocytoma spontán rupturája szerencsére igen ritka, de az esetek többségében halállal jár, amennyiben időben nem ismerik fel. Tanaka és mtsai 1994-ben 15 rupturált esetet gyűjtöttek össze az irodalomból, akik közül 4 meghalt (Tanaka K. és mtsai: *J. Urol.*, 1994, 151, 120).

Az ugyancsak japán szerzők egy olyan 39 éves nőbeteg kórrajzát ismertetik, akinek 2 éve voltak már eléggé típusos rosszulletei (fejfájás, hányinger, szívdobogás és vérnyomásáskigrás). A szerzők intézetébe kerülve ugyancsak jelentkezett rohamszerűen 180/100 és 210/130 Hgmm-es vérnyomás. A katecholaminszintek a szérumban és a vizeletben is jelentősen emelkedtek voltak, a hasi CT-vizsgálat a bal mellékvesében mutatott tumorszerű elváltozást és a meta-jodobenzil-guanidin szcintigráfiával a phaeochromocytoma diagnózisa eléggé egyértelművé vált. α -adrenerg-blokádaként 0,5 mg doxazosin mesylattal kezdték a beteg kezelését, de a rohamszerű rosszulletek gyakoribbá és súlyosabbá váltak, komoly háti fájdalmak is felléptek, melyek 2 nappal az α -receptor-blokád megkezdése után tűrhetetlenné váltak, vérnyomása ekkor 300/180 Hgmm-re szökött, pulzusa 140/min volt. A hipertensív krízist 5 mg intravenás phentolaminnal eredményesen befolyásolták, de az igen erős hátfájás intenzitása tovább növekedett. Az elvégzett CT-vizsgálat rupturált phaeochromocytoma alapos gyanúját vetette fel, ezt demonstrálta a jobb retroperitonealis térben észlelt jókora haematoma képe is. Az észlelők tovább nem vártak, a cardialis funkciók gondos ellenőrzése mellett

transzfúziót és volumenpótlást adtak, a phentolaminkezelést állandó ellenőrzéssel tovább folytatták és a ruptura felélezett időpontjától számított 7 órán belül a beteget megoperálták. Transperitonealis adrenalectomiát végeztek, és a retroperitoneumban kb. 1000 g tömegű haematomát találtak. A 2 órán keresztül tartó műtét során a beteg keringését uralták, a műtét utáni időszakban a vérnyomás gyógyszer nélkül is normális szintre állt be, a fokozott katecholaminszintek is normálissá váltak.

Iványi János dr.

Fejlődési rendellenességek

Fejlődési rendellenességek újszülöttekben: a mainzi ellenőrző rendszer (1990–1998) 30 940 magzat és újszülött adatai alapján. Queisser, A. és mtsai (Universitätskinderklinik, Langenbecksstrasse 1, D-55131 Mainz, Németország): *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2002, 266, 163-167.

A szerzők a mainzi születési regiszterben 1990 és 1998 között szereplő 30 940 újszülött és magzat adatait dolgozták fel. Az összes közül 29 855 (96,5%) szinguláris, 518 kettes, 15 hármas és 1 négyes iker volt. Ultrahangvizsgálat történt a vesékről 27 700 esetben (1,1% kóros lelet) a csípőről 17 983 esetben (1,4% kóros) és az agyról 1595 esetben (5,1% kóros lelet). Nagyobb rendellenesség 2144 (6,9%) esetben fordult elő. A csontizom, a belső urogenitalis és cardiovascularis rendszer rendellenességei a nagyobb malformatiók több, mint 60%-át tették ki. Az enyhébb rendellenességeket az összes közül 11 104 (35,8%) esetben kórismézték. A belső urogenitalis rendszer rendellenességeinek gyakorisága 1,6%.

A morfogenezis enyhe hibáinak előfordulása 36,8%, ezek közül a legtöbbet a morfogenezis változatának tekintik, kóros jelentőség nélkül. Kóros fejlődésnek csak akkor ítélik, ha csoportosan, vagy nagyobb rendellenességek és/vagy mentális deficit mellett láthatók.

Jakovits Antal dr.

A kétoldali multicystás dysplasiás vese korai stádiumában a nephrogenesis normális. Furuhashi, M. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Handa City Hospital, 2-29 Toyo-cho, Handa, Aichi 475-8599, Japán): Arch. Gynecol. Obstet., 2002, 266, 133-135.

A 31 éves, másodszor terhes asszony terhessége a 16. héten normális volt, a 20. héten azonban már magzatvíz nem volt látható, a húgyhólyag üres volt. Mindkét vesében számos egymással össze nem függő különböző alakú és nagyságú cystát láttak. A rossz prognózis miatt a terhességet megszakították. Az 560 g-os fiúmagzat mindkét uretere elzáródott. Szövettanilag éretlen glomerulusok, cysticus Bowman-terek és primitív ductulusok voltak láthatók.

A vesék a kóros folyamat elején nagyobbak, később zsugorodnak és fibroticussá válnak. A szerzők tapasztalatai szerint a nephrogenesis esetükben kezdetben normális, később a nephron minden részéből cysták eredhetnek.

Kérdés, az ureterelzáródás vezet-e a dysplasiához, vagy a dysplasia az elsődleges, ami az ureterbimbó és nephrogen blastoma abnormalitásához vezet.

Jakovovits Antal dr.

Perianalis tájéki ectopiás emlőszövet fibroadenomája. Abd El-Monem Siam, G. és mtsai (172 Southend Road, Woodford Green, Essex EGS SQH, Anglia): Breat, 2002, 11, 202-203.

A 47 éves nő 3 hónapja figyelt meg duzzanatot bal oldalon perianalisan. A daganat nem volt érzékeny és nem nőtt. A tumort kimetszték. Szövettanilag tejvezetékéből és fibroblastos stromasejtekből állt. A kép emlő fibroadenomának felelt meg. A tumor szélén normális emlőlebenyek voltak láthatók.

Az emlő az ectodermából fejlődik ki a 4–6. héten. A megvastagodott ectoderma képezi az emlő vagy tejvonalat, ami kétoldalon az embrió mellső felszínén az alsó végtagok alapjáig terjed. A visszafejlődés hiánya vezet a normális helyen lévő emlőn kívüli számfeletti emlő és bimbó vagy ectopiás emlőszövet fejlődéséhez. Az ectopiás emlődaganat lehet adenocarcinoma, intraductalis papilloma vagy – mint a fenti esetben – fibroadenoma.

Jakovovits Antal dr.

Fül-or-gégészeti

A hangszalag laterofixációja tracheotomia helyett akut kétoldali hangszalagbénulás esetén. Werner, J. A., Lippert, B. M. (Klinik für HNO-Heilkunde Philipps-Universität – Deutschhausstrasse 3 – 35037 Marburg – Németország Tel.: 06 421/286 6478 – Fax: 06 421/2866367 – E-mail: wernerj@med.uni-marburg.de): DMW, 2002, 127, 917-922.

A hangszalagbénulások leggyakrabban a pajzsmirigy műtétek során bekövetkező gégeideg-sérülésének következményei. Az idegsérülések és a következményes átmeneti vagy végleges bénulások függenek a műtéti technikától, de a legképzettebb sebészek műtétei során is előfordulhatnak.

Egyoldali hangszalagbénulás számos esetben figyelmen kívül marad, és csak az állandósult tünetek, mint a rekedtség és egyéb panaszok megjelenése után kerülnek ismét látótérbe. Ezért nagyon fontos, hogy a strumaműtétek előtti és utáni hangszalagkontroll standardizálásra kerüljön. Míg az egyoldali hangszalagbénulás csak enyhébb panaszokat okoz, mint rekedtség és gyenge, fáradékony hang, addig a kétoldali bénulás a hangszalagok paramedián állása miatt inspiratorikus stridorhoz és sok esetben már nyugalomban is légzési nehezítettséghez vezet, megtartott hangképzés mellett.

A hangszalagok állásától, illetve a hangréstől függően vannak esetek, amikor a betegek a viszonylag szűk hangrés mellett is hosszú ideig létezni tudnak, és az állapotot jól tűrik, csak valamilyen másodlagos gyulladási folyamat során alakul ki nehézlégzés vagy fulladás. Ugyanakkor a betegek egy másik csoportjában a hangszalagok állása olyan, hogy a szűk hangrés miatt azonnali beavatkozása van szükség. Ez régebben szinte kizárólag a tracheotomia volt, annak minden pszichés és szomatikus kihatásával. Ezek közül, mint tracheotomia okozta komplikációt meg kell említeni az esetek egy részében kialakuló tracheaszűkületet.

Időközben számos műtéti eljárás dolgoztak ki a gége tágítására és olyan műtéteket is, amelyekkel a tracheotomia esetleg elkerülhető. Ezek a műtétek azonban többnyire invazív beavatkozások voltak a gégeizmok, nyálkahártya, esetenként a gége izületének megbontásával.

A jelen közleményben a Lichtenberger-féle endo-extralaryngealis varrattechnikára épülő, Magyarországon kidolgozott reverzibilis hangréstágító műtétekkel elért eredményeket is-

mertetik. A műtéti eljárás során a Lichtenberger-féle tűátnyomó műszerrel történnek a beavatkozások.

Betegcsoport. 1998. január 1-jétől 2000. augusztus 31-ig 40 beteget, 37 nőt és 3 férfit operáltak strumaműtét szövődeményeként kialakult kétoldali nervus recurrens bénulás miatt. Az átlagos életkor 42,9 év volt (20 és 78 év között).

Sebészi technika. Az endo-extralaryngealis laterofixációt a szerzők kizárólag olyan betegeken alkalmazták, akiket nehézlégzés miatt orotrachealis intubálni kellett. Az infekcióprofilaxis érdekében a perioperatív időszakban széles spektrumú antibiotikumot kaptak a betegek. A tubus kihúzását követően az egyik oldali hangszalag laterofixációja vagy Jet-narkózisban történt, vagy intermittáló apnoe fázisban. A műtétek során a német Wolf cég által gyártott Lichtenberger-féle tűátnyomó műszert és 2/0-s prolen fonalat használták. A műtét részletes leírása helyett csak a lényegét ismertetjük. A beavatkozás azon alapul, hogy endo-extralaryngealis átöltő technikával az egyik oldali bénult hangszalag hátsó harmadára hurkot helyeznek fel, amivel úgy helyezik oldalirányba az egyik bénult hangszalagot, hogy nem végeznek légszűkítést és a géget nem nyitják meg. A fonalvégeket a nyak bőre alatt, a musculus sternohyoideus felett csomózzák. Amennyiben valamelyik vagy mindkét hangszalag mozgása visszatér, a laterofixációt megszüntetik. Így az eredeti állapot helyreállhat.

Eredmények. A hangszalagok mozgása nem tért vissza 23/40 beteg esetében, de a hangrés kielégítő tágasságú maradt. Az egyik oldali hangszalag mozgása visszatért 12/40 beteg esetében. Mindkét oldali hangszalag mozgása visszatért 5/40 beteg esetében. A lateralizált hangszalag medializálódott 3/40 esetben, és tracheotomiára volt szükség 1/40 esetben a lateralizáció ellenére.

Közvetlenül a műtét utáni időszakban néhány napig a betegek nyelészor fájdalomt éreztek és egy-egy esetben előfordult átmeneti aspiráció is. Ezek a panaszok azonban a műtét után 10 napon belül megszűntek.

Megbeszélés. A strumaműtétek utáni nervus recurrens sérülések aránya az első beavatkozást követően a statisztikai adatok szerint 3,6–5,3% közötti. Ezen belül a végleges egyoldali hangszalagbénulás aránya 0,5–3% körül van. A kétoldali hangszalagbénulások aránya 0,2–1,3%.

A nehézlégzést megszüntető légszűkítés elkerülése alkalmazható műtéti eljárások, mint az endolaryngealis arytenoidectomia vagy a

submucosus chordectomia és a transvers chordotomia irreverzibilis eljárások, amelyek után a funkció tökéletesen nem térhet vissza. A Lichtenberger szerinti endo-extralaryngealis laterofixatio előnye, hogy regeneráció esetén tökéletes restitúció érhető el.

A jó eredmény feltétele az, hogy a gége mikrosebészetében gyakorlott operatőr végezze a műtétet, és a rögzítő fonalak ne legyenek nagyon meghúzva. Fontos továbbá a nagyon jó kooperáció az operatőr és az aneszteziológus között, hogy a beteg a műtét ideje alatt mélyen relaxálva legyen, ellenkező esetben gégebemenei ödéma alakulhat ki, amely a műtét eredményt veszélyeztetheti. Ez a műtét eljárás elektromiográfiás diagnózis nélkül alkalmazható, mert a bénulás korai szakában, azaz a bénulás fellépése utáni 6–8 héten belül az elektromiográfiás vizsgálatok még nem adhatnak megbízható eredményt.

Az eljárás lényeges előnye, hogy 20 percen belül kivitelezhető.

A laterofixatio lehetőleg mielőbb történjen meg a bénulás diagnózisának felállítása után. Kívánatos, hogy a beteg csak a lehető legrövidebb ideig legyen intubálva a bénulás fellépése és a laterofixatio megtörténte közötti időben.

[Ref.: A cikkkel kapcsolatban megemlékező, hogy az abban ismertetett eljárások bevezetése az 1980-as években tracheotomia mellőzésével, amikor még Jet-narkózisra nem volt lehetőség, csak az Incze által kialakított gamma-hydroxi-vajsav–diazepam narkózisban volt lehetséges. Ez úttörő tevékenység volt. Incze komoly feladatot vállalt nemcsak a módszer kialakításával és klinikai alkalmazásával, hanem azzal is, hogy korábbi munkahelyemen, a Kerepestarsai Kórház Fül-orr-gégeosztályán a 80-as években ezeket a betegeket Lichtenberger doktor műtéteihez tracheotomia mellőzésével vendégorvosként altatta. A módszert magyar és osztrák szaklapokban ismertette. (Incze, F., Lichtenberger, Gy., Medgyesy, M. és mtsa: Modifiziertes Verfahren der ohne Intubation ausgeführten Anaesthesie bei laryngomikroskopischen Eingriffen. Anaesthesist, 1984, 33, 276-283; Incze, F., Lichtenberger, Gy., Medgyesy, M. és mtsa: Erwiderung auf die Bemerkungen von C. K. Spiss et. al. Anaesthesist, 1985. 34, 362-364.)]

Huszka János dr.

W. D. A. és mtsai (Department of Paediatric Surgery, 72 King William Road, North Adelaide SA 5006, Ausztrália): *Pediatr. Surg. Int.*, 2002, 18, 244-246.

A szerzők 3 magzatot, akik rekeszsérvét a terhesség 18., 22. és 20. hetében kórimézték, az anyának adott 11,4 mg beta-methason injekciójával kezelték kéthetenként a terminusig. Mindhárom magzat élve jött világra, lélegeztetésükre szükség volt. Megoperálták őket és fél-, egy-, valamint négyéves korúak a közlemény írásakor. Ketten jól fejlődnek, a félévesnek súlyos szívhibája van, amit meg kell operálni.

A szteroidkezelés csökkenti a respirációs distressz-szindrómát, redukálja az agykamravérzést és a necrotizáló enterocolitist. Veszélyeztetett rekeszsérv esetén a tüdő éretlen, surfactanthiány van. A szerzők a tíz héten túl terjedő szteroidkezelésnek tulajdonítják a könnyű ventilációt, a pulmonalis hypertensio hiányát és a túlélést.

Jakovovits Antal dr.

Magzati légcső elzárás ultrahang vezérléssel.

Fauza, D. O. és mtsai (Jennings R. W.: Children's Hospital, 300 Longwood Ave., Fegan 3, Boston, MA 02115, USA): *J. Pediatr. Surg.*, 2002, 37, 300-302.

Közel tíz évvel ezelőtt közölte Wilson munkatársaival, hogy a magzati légcső elzárása meggyorsítja a tüdő növekedését és megfordítja a kísérletes veleszületett tüdőhypoplasiát. Az eredmények azonban kiábrándítóak, mert a méh megnyitásával járó beavatkozásnak koraszülés a következménye.

A szerzők a kevésbé invazív videofoetoszkópiás eljárást alkalmazták 7 terhes juhon. Ennek a beavatkozásnak is voltak potenciális szövődményei: koraszülés, chorioamniális szeparálódás, magzatvíz-embolia stb.

A szerzők a báránymagzatok légcsővébe ballont helyeztek és sóoldattal töltötték fel. A terhesség végére a ballon a 7 esetből 4-ben elmozdult, mivel a trachea lumene túlnőtt a ballon átmérőjén. A szerzők a közeljövőben a technika további javítására törekuszenek.

Jakovovits Antal dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Gyermeksebészet

Kedvező kimenetel kedvezőtlen prognózis esetén rekeszsérvben szenvedő magzatok antenatalis beta-methasonkezelése után. Ford,

A rózsahimlő (rubeola). Zappe, H. A., Hassler, D. (Heidelberg, Kraichtal, Németország): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2002, 127, 1992.

A WHO tervei szerint a rubeolát a kanyaróval és mumpszsal együtt 2007-re eliminálni kell Európából. Ennek feltétele, hogy a védőoltás elfogadott legyen.

Ismert, hogy a rubeola többnyire igen enyhe – némi lázzal járó felső légúti – megbetegedés. A környéki nyirokcsomók megduzzadnak, majd 1–3 napig tartó maculopapulosus exanthémák jelennek meg. Komplikációként, főleg fiatal és felnőtt nőknél arthralgia fordul elő, ritka a rubeolaencephalitis és rendkívül ritka a progresszív panencephalitis. A védőoltás szükségessége a rubeola embryopathiával kapcsolatos. A terhesség korai szakában intrauterin fertőzés következhet be, melynek következménye a klasszikus triász: fejlődési rendellenességek, amik a szívet (nyitott ductus arteriosus), a látást (cataracta) és a hallást (süketség) érintik. E veszély miatt indikálható a terhesség megszakítása. Mindezek ellenére Németországban a veszély szempontjából érintett korosztályú asszonyok 6%-a nem oltott, 3%-uk szeronegatív. Évente 10 congenitalis rubeolát jelentenek, de a tényleges esetszám ennél jóval magasabb lehet.

Védőoltásra általában a kombinált MMR oltóanyagot használják, de vannak monovalens oltóanyagok is. A rubeola komponens diploid humán sejtkultúrán szaporított attenuált vírus. Minden gyermeket korán vakcinálni, majd revakcinálni szükséges – lehetőleg az MMR-rel. Nincs szükség már a leányok külön revakcinálására. Amennyiben egy gyermeket vagy fiatal rubeolaexpozíció ért, 3 napon belül célszerű vakcinálni. Lehetséges ilyen esetekben passzív immunizálás is polivalens szérummal 7 napon belül, bár 100%-os védettség nem várható. A németországi séma szerint az első MMR adagot 11 és 14 hónapos korban javasolják adni, a revakcinálást a 2. életév végén. Lehet az első oltást már 9 hónapos korban is alkalmazni, de a maternális immunitás csökkentheti a hatékonyságát. A vakcina mellékhatása enyhe hőemelkedés és kevesebb, mint 1%-ban észlelnek arthralgiát. Terhesség alatt a vakcinálás nem ajánlott.

[Ref.: A hazai előírások szerint az első oltást (MMR) 15 hónapos korban adjuk és 11 éves korban revakcinálunk. Erdemes megjegyezni, hogy az első, kísérleti jellegű oltási kampányok monovalens vakcinával csak a lányok vakcinálását tűzték ki célul. Rövidesen kiderült azonban, hogy mindkét nembeli gyermekeket kell immunizálni, különben a vírus a fiúkban keringve fennmaradna. Bár a terhesek vakcinálása kontraindikált, kb. 8000 véletlenül vakcinált grávida eseté-

nek elemzése nem mutatott ki embriopathiát az attenuált vírus hatására.]

Kétyi Iván dr.

Szúnyogok: elfelejtett vírusok átvivői? Hassler, D., Braun, R., Kimmig, P. (Kraichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 2051.

Az ideai árvíz számos kárt okozott, és létrehozta a szúnyogok milliárdjait. A kérdés ma az, hogy ez a szúnyogtömeg terjeszthet-e járványokat. A kérdést indokoltta teszi, az USA-ban felépő West-Nile vírusjárvány, melynek eddig 40 halálos áldozata van. Így alapos megfigyelések szükségesek az európai szúnyogok által átvihető megbetegedések vonatkozásában.

Németországban a *Culex* és *Aedes* családba tartozó szúnyogok igen elterjedtek, a lárvák jól kifejlődnek állóvizekben és a fejlődési ciklus mindössze 7–10 napot igényel. A nőstény szúnyogok számos gazdaszervezet vérére vehetik igénybe peteérésük érdekében.

Flavivírusok: West-Nile- és usutuvírus. A West-Nile-vírus régóta endemiás Európában – pl. a Duna- és a Rhône-deltában. A vírus primer ciklusa szúnyogok és madarak körében zajlik. Csak amikor a vírus mennyisége eléri bizonyos értéket, akkor terjed rá emlősökre – elsősorban lovakra és emberre. A legutóbbi járvány Camargue városát érintette 2000-ben, bár emberi megbetegedéseket nem regisztráltak. A madárvándorlással továbbvihető Közép-Európába.

Egy további flavivírus, az usutuvírus megjelenését észlelték madarak között a 2002-ben Ausztriában. Emberi megbetegedéseket a közeli rokonság ellenére nem észleltek eddig.

Bunyavírusok: Tahyna- és Inkoo-vírus. A Tahyna-vírus egy variánsa a California-encephalitis vírusnak, ismert Európából és a volt Szovjetunió területéről. 1958-ban Csehszlovákiában egy *Aedes* családba tartozó szúnyogból izolálták, majd a következő években több országból, köztük Németországból is jelentették izolálását. Az Inkoo-vírust 1964-ben Finnországban és Kariéliában mutatták ki.

Lehet, hogy csak elfelejtették Németországban a tahynavírust? Az orosz nyelvterületen számos közlemény foglalkozik a tahynavírus okozta szabályszerűen megjelenő megbetegedésekkel, „nyári grippe” formájában. Az esetek zöme július-augusztusban, városi zónákban jelenik meg. Szerológiai vizsgálatok ellenanyagokat Ausztriában a lakosság 60%-ában, Ma-

gyarországon 50%-ában, Csehországon 30%-ában és Németországban 5%-ában mutattak ki. Ez sok tünetmentes forma előfordulására utal. A 60-as években a Valtice Kórházban regisztráltak endemiás eseteket, s ezeket Valtice-láznak nevezték; később bebizonyosodott, hogy tahynavírus-fertőzés volt. A klinikai tünetekkel manifesztálódó esetek inkubációs ideje 3–7 nap, láz, grippezzerű tünetek jelentkeznek. Felléphet pneumonia, myalgia. Idegrendszeri tünet csak 3%-ban fordul elő.

[*Ref.:* Hiányoltam annak megemlékését, hogy a West-Nile-vírus vektora valamely *Culex* faj. Árvizes évektől függetlenül *Culex* bőven van Európában, *Anopheles* fajokkal együtt. Ezzel szemben az *Aedes* fajok szaporodása, beleértve az északabbra is előforduló *A. albopictus*-t, erősen kétséges.]

Kétyi Iván dr.

A prevenció kérdései

Az asthma bronchiale prevenciója gyermekkorban. Kabesch, M., Mutius, E. (Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstr. 4. 80337. München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1506-1508.

Az asthma bronchiale (a. b.) az egyik leggyakoribb krónikus megbetegedés gyermekkorban. Az utóbbi években folytatott tanulmányok kimutatták, hogy a betegség prevalenciája növekvő tendenciát mutat. Az 1992-es évre történő számítások szerint az a. b. következtében fellépő direkt és indirekt költségek 5,13 milliárd német márkával terhelték a költségvetést Németországban.

A betegség visszaszorítására való törekvés nemcsak a betegek érdekében, hanem gazdasági okok miatt is kívánatos. Kora gyermekkorban a környezeti tényezők szerepet játszhatnak az a. b. kialakulásában, amely a német gyermekek 10%-át érinti.

Az a. b. komplex multifaktoriális betegség a következő lényeges tünetekkel: légutak gyulladása, endogén és exogén stimulusokkal szemben bronchialis hiperreaktivitás, reverzibilis bronchialis obstrukció. A legtöbb esetben atópiás jelenségek is fennállnak, mint például IgE-szint emelkedése.

Az a. b. keletkezésében az egyéni genetikai adottság a döntő a környezeti tényezők mellett. A génekben lévő komplex változások összessége részt vesz patofiziológiás mechanizmusokon keresztül a betegség kialakulásában. Környezeti tényezők egész

sorát azonosították, amelyek rizikófaktornak tekinthetők az a. b. és allergia kialakulásában. Környezeti tényezők egész sorát azonosították, amelyek rizikófaktornak tekinthetők az a. b. és allergia kialakulásában.

Az elsődleges, primer prevencióban racionálisnak tűnik a releváns környezeti faktorok minden formában való kiiktatása. A primer prevenciót minél korábban el kell kezdeni. Ennek egy fontos formája a gyermek passzív dohányzásának kerülése, minél korábbi életkorban. Ezt már az anya terhessége alatt el kell kezdeni és a szülés után folytatni kell. Dohányzásmentes otthon a gyermek alapvető joga. Az anyát fel kell világosítani, hogy a dohányzás a terhesség alatt a gyermek számára a tüdőfunkció beszűkülésével és az a. b. kialakulásának fokozott lehetőségével jár. Még fontosabb az expozíciós profilaxis ott, ahol az a. b. családi hajlama fennáll. További primer prevencióval próbálták az allergiaexpozíciót praenatalisan csökkenteni. Eddigi tanulmányok nem bizonyították egyértelmű hatását. A szülés utáni korai allergénredukció sem vezetett egyértelműen a betegség előfordulásának tartós, hosszú távú csökkenéséhez.

1996 és 1999 között végzett 12 prospektív tanulmány metaanalízise a szoptatás egyértelmű protektív hatását mutatta ki a gyermekkori a. b. kialakulása tekintetében. A családi hajlammal bíró gyermekeknél a rizikó felére csökkent. A szoptatás mellett alternatív lehetőség a hipoallergén tápszerek használata, ezek a hidrolizált készítmények csökkentik a betegség kialakulásának valószínűségét. A rendelkezésre álló adatok azonban csupán rövid időre vonatkoznak, az a. b. későbbi kifejlődése vonatkozásában nincs adat. Későbbi csoportos tanulmányoktól várható a bizonyítás.

A primer prevencióval ellentétben a szekunder prevenció egyértelműen elfogadott, ezért minden asthakezelés elengedhetetlen tartozéka. A másodlagos prevenció a már meglévő betegség esetén a tünetek fellépését és a hosszú távú károsodást befolyásolja. A tartós gyulladásgátló kezelés is másodlagos profilaxisnak tekinthető, amely az a. b. kezelésében központi szerepet foglal el. Ezen túlmenően a megelőző intézkedések egész sorával lehet elérni a tünetek enyhülését. Ehhez tartozik a passzív dohányzás kerülése, amely a primer prevenció mellett jelentősen csökkenti a tüneteket.

Amíg a primer prevencióban az allergénredukció értéke nem világos, addig a kialakult a. b. esetében a tü-

Pszichiátria

netek kialakulásának visszaszorításában jelentős szerepe van. Megfelelő módszerek szükségesek az allergén kiiktatására, ha klinikailag releváns érzékenység áll fenn egy bizonyos allergénnel szemben. A háziporatká-érzékenység esetén mindenképp el kell távolítani a szőnyegpadló el-távolítása indokolt. Speciális szűrőkkel ellátott porszívók is csökkentik az allergénterhelést.

Ha a gyermeknek háziállattól van allergiája, azt el kell távolítani a háztartásból. Ha nem lehetséges, akkor lakóterületen kívül kell tartani, és a vele való érintkezést minimálisra kell csökkenteni.

A tüneteket okozó szezonális allergén biztos meghatározása nehéz. Magas pollenszintű napokon, fő virágzási időszakban a szabadban való tartózkodás kerülése és a túlzott fizikai terhelés csökkentése javasolt.

A lakóhelyiség nem megfelelő szellőztetése nyirkossághoz és penészgomba-képződéshez vezet. A túlzottan magas levegőnedvesség nemcsak a háziporátka ideális feltételeit teremti meg, hanem a passzív dohányzással együtt az aszmatünetek súlyosbodásához is vezet. Ezért a lakóhelyiségek megfelelő szellőztetése, a nyirkosság és nedvesség megszüntetése javasolt.

Sikerrel kecsgetető eljárás lehet az immunrendszer fejlődését úgy befolyásolni, hogy ne kerüljön sor allergia kialakulására. Ehhez TH1-domináns immunválasz elősegítése fontos, a helper T-sejtek I-es típusán keresztül a bakteriális és vírusos fertőzések elhárítására. Az immunválasz elősegítését szolgáló első tanulmányok már rendelkezésre állnak. Atópiás anyáknak a terhesség során *Lactobacillus GG*-t adtak injekciós formában azért, hogy a magzat immunválaszát TH1 irányban már perinatalisan stimulálják. Az a. b. kialakulására vonatkozóan a hatást nem lehet megítélni, de az atópiás ekzema megjelenése az első életévben jelentősen csökkent. A hosszú távú eredményeket illetően a széleskörű alkalmazás előtt további vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalva, a primer prevenció intézkedések hatékonysága a passzív dohányzás kivételével nem igazolt. A szekunder prevenció intézkedések biztos hatást nyújtanak, ezért az a. b. terápiájának elengedhetetlen részeként ajánlják.

Prugberger Emil dr.

Serdülőkorai depresszió. Brent. D. A., Birmaher B. (Western Psychiatric Institute and Clinic, Division of Child and Adolescent Psychiatry, University Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 667-671.

A közlemény egy 16 éves fiú esetének ismertetésével kezdődik, akit szülei házi orvoshoz vittek, mert iskolai teljesítménye az utóbbi 3 évben romlani kezdett, és az utóbbi évben ez különösen kifejezetté vált. Unatkozásról, az örömezés hiányáról, alacsony önbecsülésről, reménytelenség érzéséről panaszkodott, alvászavara kezdődött, nem tudott megfelelően koncentrálni, s gyakran gondolt öngyilkosságra anélkül, hogy kifejezett terve, vagy kísérlete lett volna.

A fiatal tünetei kimerítik a major depresszió diagnosztikus kritériumait. Jellemző, hogy gyermek- és serdülőkorban a depresszió vezető tünete nem feltétlen a szomorúság, helyette irritabilitás, unalom, az örömezés képességének elvesztése igen gyakran fordul elő.

A depresszió krónikus, visszatérő és gyakran familiáris előfordulású betegség, mely igen gyakran kezdődik gyermek- vagy serdülőkorban. Kezelés nélkül általában 8 hónapig tart, s 40%-ban 2 éven belül, 72%-ban 5 éven belül visszatér. Hosszabb depressziós epizódja van a dysthymias betegeknek (a depresszió enyhébb, de krónikus és alattomos formája), mely rendszerint évek alatt major depresszióba megy át.

A gyermek-serdülőkorai kezdetű depressziók 20%-a a későbbiekben bipoláris betegséggé válik, főként ha a családban volt már bipoláris, pszichotikus, vagy olyan beteg, aki antidepresszáns kezelésre mániássá vált. A bipoláris betegség jellemzője, hogy a depressziós epizódok a mániással váltakoznak.

Az öngyilkossági kísérletek is szoros kapcsolatban állnak a depresszióval. Különösen növeli az öngyilkossági veszélyt, ha a depressziós epizód alatt droghasználat, impulzív-agresszív viselkedés figyelhető meg, vagy ha az anamnézisben fizikai-szexuális bántalmazás, saját nemének szexuális preferenciája fordul elő, vagy ha van a környezetben öngyilkosságra alkalmas eszköz (fegyver), illetve saját vagy családon belüli öngyilkossági kísérlet szerepel. Lányoknál gyakoribb az öngyilkossági kísérlet, míg fiúknál a befejezett öngyilkosság. Serdülőknél az orvosi ellátást igénylő öngyil-

kossági kísérletek gyakorisága 2,6%, a befejezett öngyilkosságoké ennél sokkal ritkább. 1998-ban a fiúknál a befejezett öngyilkosságok gyakorisága 14,6 százalékre, míg lányoknál 2,9 százalékre volt.

A depresszió gyakorisága gyermekeknek 1% körül van, serdülőknél 5%. Pubertás előtt a fiúk és lányok aránya azonos, a serdülőkort követően a lányoknál a betegség kétszer gyakoribb. Ha a szülő depressziós, a gyermekek 2-4-szer gyakrabban betegszenek meg. Szorongásos betegségek, krónikus belgyógyászati betegségek (pl. diabetes epilepszia), negatív életesemények (barát, szülő, testvér elvesztése, szülői válás, elhanyagolás) növelik a depresszió gyakoriságát. A központi neurotransmitter (szerotoninerg, noradrenerg) rendszer eltérései előre jelezhetik a gyermekkori depresszió megjelenését.

Ahhoz, hogy depressziót diagnosztizáljunk, ki kell zárunk bizonyos belgyógyászati betegségek meglétét, melyek a depressziót utánozhatják. Ilyenek az anaemia, mononucleosis, kollagénbetegségek, gyulladásoos bélbetegségek. Kórházi ellátás szükséges, ha aktuális öngyilkossági veszély van, ha drogfüggésről van szó, ha pszichotikus tünetek lépnek fel, vagy a beteg állapota olyan súlyos, hogy nem tudja megszokott életvitelét folytatni. Házi orvos is elláthatja a beteget, ha az epizód nem súlyos, nem áll fent régóta, nincsenek társuló pszichiátriai betegségek és nincs öngyilkossági veszély. Szakorvosi ellátást igényel a beteg akkor, ha a betegség a házi orvosi intervencióra nem reagál, ha a betegség elhúzódó, az epizód visszatérő, súlyos, pszichózis vagy öngyilkossági veszély áll fenn és ha a család együttműködése alacsony színvonalú. A bipoláris betegség is szakorvosi ellátást igényel.

Kezelés: A kezelésnek négy kulcspontja van.

Az első, hogy a beteget és családját felvilágosítsuk a betegség mibenlétéről, tüneteiről, okairól, lehetséges lefolyásáról és a kezelésről. Ha a betegséget más krónikus betegségghez, mint pl. diabetes vagy hipertonia hasonlítjuk, segítünk a betegnek és a családnak a betegség megértésében, elkerüljük a miatta való szégyenkezést és megértethetjük a kezelést a valóságban várható eredményeit is.

Másodszor azonosítsuk és csökkentjük a betegséggel és a kezeléssel kapcsolatos reménytelenséget. Ez ugyanis depressziós betegnél a kezelés abbahagyását és öngyilkossági szándék megjelenését eredményezheti.

Harmadszor hozzunk a beteggel létre egy szerződést, melyben vállalja, hogy nem követ el öngyilkosságot. Ez

szóbeli megegyezés a beteg, a szülők és a terapeuta között, megbeszélve azt a módot, miként kezeljék, ha a betegnél öngyilkossági szándék lépne fel. A beteg vállalja, hogy öngyilkossági szándékát előre közli valakivel (szülő, terapeuta). Beszéljük meg részleteiben, hogy az esetleges korábbi öngyilkossági kísérleteket hogyan lehetett volna megelőzni, hogyan lehetett volna kezelni a kiváltó problémát.

Negyedszer, olyan eszközöket, melyek öngyilkosságra alkalmasak (fegyver, gyógyszer stb.) zárjuk vagy távolítsuk el a serdülő közeléből.

Gyógyszeres kezelés. A szelektív szerotonin visszavétel-gátlók (SSRI) a leggyakrabban alkalmazott szerek a serdülőkorú depresszió kezelésében, mivel 60%-ban csökkentik a tüneteket és csekély mellékhatást okoznak. A triciklikus antidepresszánsokat ma már első vonalbeli szerként nem javasolják, hiszen hatásuk alig múlja felül a placeboét, és súlyosabb mellékhatásai vannak, mint az SSRI szereknek.

Ajánlott adagolás: SSRI szerrel kezdünk (fluoxetine, citalopram, paroxetine) 10 mg-os napi adagban, egy hétiig. Ez idő alatt a beteg hozzá szokik a mellékhatásokhoz. Ha nincs kielégítő hatás, emeljük a dózist 20 mg/nap adagra 3 héten át. Várjunk a hatásra 4 hetet, mert legalább ennyi idő kell annak eldöntésére, hogy hatásos-e adagunk. Csak ezt követően emeljük hatástalanság esetén a gyógyszeradagot 10 mg-onként akár 40–60 mg napi adagra. Mivel a gyermekek és serdülők az SSRI szereket gyorsabban metabolizálják, gyakran 20 mg-nál nagyobb adagokra van szükség. Az SSRI szerek leggyakoribb mellékhatása a nausea, étvágytalanság, álmoság. Ritkán nyugtalanságot is okozhatnak. Ez a mellékhatás okozhatja, hogy az egyik helyett másik SSRI szerrel kell próbálkozni.

Pszichoterápia. 8–16 ülésből álló *kognitív viselkedésterápia* (3–4 hónap alatt) látszik a leghatékonyabbnak az alternatív pszichoterápiák (családtérápia, relaxációs terápia) közül a gyermek és serdülőkorú depresszió kezelésében. Hatására a betegek életkedve nő, javul interperszonális kapcsolatteremtő képességük, felismerik és módosítani tudják azokat a negatív gondolataikat, melyek a depresszió kialakulásához vezettek.

Az interperszonális pszichoterápia is hatékonyan mondható. A betegek ennek hatására megtanulják, hogy hogyan birkózzanak meg interperszonális nehézségeikkel (kapcsolatok elvesztése, válás stb.). A panaszok elmúltával a pszichoterápiát ajánlott még kb. fél évig folytatni, hogy elkerüljük a visszaesést.

Terápiarezisztens depresszió. Ha a beteg a kognitív viselkedésterápiára vagy az interperszonális terápiára 6 héten át nem reagál, kezdjük el SSRI szerrel a gyógyszeres kezelést. Ez megfordítva is igaz. Ha gyógyszerre nem reagál (a megfelelő ideig adott megfelelő dózissal!), akkor kezdjük a fenti pszichoterápiák egyikét. Azok a betegek, ahol krónikus depresszió áll fenn, rendszerint gyógyszeres és pszichoterápiás kezelést is kapnak. Ha a beteg egyik SSRI szerre nem reagált, másikkal lehet próbálkozni, ez 50%-ban javulást hozhat. Ha nem megfelelő a javulás, lehet lithiummal próbálkozni, majd térjünk át más típusú antidepresszánsra (pl. venlafexine).

Társbetegségek kezelése. Azok a depressziós betegek, ahol figyelemzavar, hiperaktivitás betegség is fennáll, gyakran nem reagálnak SSRI szerekre. Bupopion – melynek dopaminerg- és noradrenergagonista hatása is van – hatásos lehet ilyen esetekben. Azok a depressziós betegek, ahol pl. alkoholaddictio is van, gyakran jól reagálnak az SSRI szerekre.

Bipoláris depresszió kezelése. Mivel a gyermek- és serdülőkorú depresszió gyakran bipoláris betegségbe megy át, helyes, ha a szülőket és a beteget felvilágosítjuk arról, milyenek a mánia tünetei, hogy gyorsan közbeavatkozhassunk, ha ezek a tünetek jelentkeznek. Az antidepresszáns kezelést azonnal fel kell függeszteni, és hangulatstabilizáló szerre (pl. lithium) kell áttérni.

Pszichotikus depresszió. A gyermekkorú kezdetű depressziók 30%-a válik pszichotikussá. Ilyen esetekben javasolt, ha a pszichotikus depresszióban szenvedő serdülőt kombináltan, antidepresszáns és neuroleptikus szerrel is kezeljük.

Összefoglalva elmondható, hogy a gyermek- és serdülőkorú depresszió krónikus, visszatérő, súlyos betegség, melynek jelentős morbiditása és mortalitása van. SSRI szerekkel és pszichoterápiával azonban jól kezelhető. Az SSRI szerekkel való hatékony kezelés megkívánja a megfelelő dózist, mely gyakran magasabb, mint felnőtteknél. Ha a gyógyszer hatékony, a tünetek megszűnését követően még legalább hat hónapon át adni kell, hogy a visszaesést elkerüljük.

Vetrő Ágnes dr.

Szemészet

Látásromlás előfordulása, oka és kimenetele a nem tompalátó szem. Rahi, J. S., Logan, S., Timms,

C. és mtsai (Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistic, Institute of Child Health, London WC1N 1EH, Anglia, j.rhi@ich.ucl.ac.uk): Lancet, 2002, 360, 597-602.

Az amblyopia vagy tompalátóság elkerülése a korai felismerésen, az időben indított kezelésen múlik. Amblyopia gyermekkorban alakul ki. A két szemben keletkezett képek közötti jelentős differencia esetén, korrekció nélkül az agy nem tudja azokat együtt érzékelni. A zavaró képekről az agy egy idő után nem vesz tudomást, a szem központi kapcsolatai nem megfelelően fejlődnek. A szem látásélessége nem javul, ill. rohamosan csökken. Az ismert adatok alapján, függetlenül országhatártól, nemzetiségtől, valamint a látásélességtől, a monocularis amblyopia előfordulási gyakorisága ma meghaladja az 1%-ot. Az amblyopia 6–7 éves korig korrigálható, melytől széles egyedi eltérések léteznek. E korig van módunk a tompalátó szemet fejleszteni. E korfelett felfedezett amblyopián változtatni már nem lehet.

Rahi és munkatársai közleményükben az amblyop alanyok között a nem tompalátó szem látásromlását vizsgálták.

Angliában 1997 júliusától 24 hónapon keresztül, minden korcsoportot érintő nemzeti felmérést végeztek. Az egyoldali tompalátóságban (látásélesség kevesebb, mint 6/12) szenvedők közül kiszűrték azokat, akiknél friss látásromlást észleltek a nem tompalátó szemben. A vizsgálatokat az első megjelenést követően azonnal, majd egy évvel később is elvégezték. A résztvevőket a WHO besorolása alapján szociálisan szignifikáns látásélesség-csökkenés, látásromlás, valamint súlyos látásromlás (vagy vakság) kategóriákba sorolták.

A 368 alany vizsgálati eredményeit három korcsoportba osztva mutatták be. A vizsgálat indításakor a 15 év alattiak csoportjában (15 fő) a nem tompalátó szem látásromlása hátterében leggyakrabban közvetlen szem- vagy orbitasérülés (53%), kisebb százalékban uveitis-keratitis (34%), valamint szekunder opticusatrophia (13%) állt. A 16–64 éves korcsoportban (114 fő) a szem- és fejsérülés (23%) közel azonos százalékban szerepelt okként, mint a retinalis érelzáródás (27%), kisebb százalékban a macula betegségei, maculadegeneráció (7%), maculalyuk, egyéb macularendellenesség (5%), valamint uveitis, keratitis, egyéb szaruhártya-betegségek, diabéteses retinopathia, glaucoma, retinaleválás, opticusatrophia, cataracta és a malignus melanoma szerepelt. A felsorolás

megegyezik az előfordulási gyakoriság sorrendjével is, mely a harmadik korcsoportnál, a 65 éves kor feletti körében (239 fő) már csak sorrendjében változott. E korcsoportban leggyakrabban a nem tompalátó szem látásromlása háttérben retinalis érelzáródás (34%) és az időskori maculadegeneráció (27%) állt. Ezeket követte a cataracta (16%), egyéb macularendellenességek, valamint az előző korcsoportnál már felsoroltak.

A 368 vizsgált közül 284 részesült valamely invazív vagy noninvazív terápiában, ám ennek ellenére 293 esetben, az 1 éves kontroll során a nem tompalátó szem látásélessége nem javult a tanulmányba kerülés feltételeként meghatározott 6/12 fölé.

Egyértelmű, amit a szerzők alapos statisztikai analízissel támasztanak alá, az egyoldali amblyopiában szenvedők veszélyeztetettsége, hogy csökkentlátóvá, ún. súlyosan fogyatékosá váljanak, jóval nagyobb, mint a nem amblyop populáció esetében.

A közlemény zárszavában ismét hangsúlyozza: bár Angliában már több vizsgálat során megkérdőjelezték az amblyopiaszűrés hasznosságát, de a súlyos látásromlás rizikófaktorai, így az amblyopia elleni küzdelmet is minden módon elő kell segíteni.

A cikk kiváló válasz az amblyopiaszűrő-programokat támadó felmérésekre.

Molnár Fanni dr.

Szürkehályog-műtét befolyása az idős emberek okozta autóbalesetek gyakoriságára. Owsley, C., McGwin, G., Sloane, M. és mtsai (De-

partment of Ophthalmology, School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, 700 S 18th St. Suite 609, Birmingham, USA AL 35294-0009 (e-mail: {HYPERLINK"mailto:owsley@eyes.uab.edu"}owsley@eyes.uab.edu); JAMA, 2002, 288, 841-849.

Epidemiológiai tanulmányok alapján a 65 és 74 éves kor közötti fehér bőrű lakosság felének van szürke hályogja (ugyanaz az arány 60% a fekete bőrűeknél). Az ütközéses balesetek száma 60 év felettiéknél 40 baleset/1000 gépkocsivezetés, mely sokkal kevesebb, mint a 25 év alatti ezer autóvezetőre jutó 140 baleset. Ha a balesetek számát a levezetett kilométerre (vagy mérföldre) számítjuk, akkor az idősebb korosztály a fiatalokkal együtt vezeti a baleseti statisztikát: 15 baleset/1 millió levezetett mérföld. Ugyanakkor az idősebbek általában gyakrabban szenvednek el maradandó sérülést, vagy halnak meg a baleset következtében. Az időskorban gyakori szürke hályog csökkenti a látásélességet, a kontrasztérzékenységet, és fokozza a fényszórók okozta káprázást.

A fentiek alapján a szerzők szükségesnek tartották annak vizsgálatát, hogy a szürkehályog-műtét javítja az idős korosztály baleseti statisztikáját. 174 szürke hályog elleni műtéten átesett beteg adatait hasonlították össze 103, szubjektív panasz hiányában a felajánlott műtétet elhárító, de aktív vezető egyén adataival. Vizsgálták a rendőrség baleseti nyilvántartását, és a betegek által megadott vezetési nehézségek előfordulását a tanulmány kezdetekor, majd 4-6 éven át évente.

A vizsgálatba történő belépés előtti öt évben a két csoport baleseti statisztikája azonos volt (4,6-5,2 baleset/1 millió levezetett mérföld), de a megfigyelési idő alatt a műtétet nem kérő csoportban 72%-kal, míg a műtéten átesett csoportban csak 27%-kal növekedett a balesetek száma (ismert statisztikai adat, hogy az életkorral együtt nő a közlekedési balesetek előfordulása). A műtéten átesett csoportban a balesetek gyakorisága 5,77 baleset/1 millió levezetett mérföld, míg a műtétet nem kérők között a gyakoriság 8,95 baleset/1 millió levezetett mérföld volt. A műtéten átesett egyének kevesebb szubjektív nehézségről számoltak be a műtét után, pedig a tanulmány kezdetekor nekik gyakrabban voltak problémáik a mindennapi közlekedésben. Az adatokat faj, látásélesség, kontrasztérzékenység alapján korrigálva a baleseti statisztika 4,74 baleset/1 millió levezetett mérfölddel csökkent a szürkehályog elleni műtét hatására.

Szerencsére a szürke hályog jó eredménnyel operálható betegség. A szemlencse eltávolítását műlencse-beültetéssel kombinálva teljes vizuális rehabilitáció érhető el, vagyis a műtét után gyakorlatilag azonnal megjavul a látásélesség, a kontrasztlátás, és ezzel javul az életminőség. A vizsgálat nem tanulmányozta, hogy az egy szem elvégzett szürke hályog elleni műtét elegendő-e a baleseti statisztikák csökkentésére (valamennyi betegnél 6 hónapon belül mindkét szem elvégezték a műtétet), vagy hogy a második szem műtete javította-e a vezetési biztonságot.

Pámer Zsuzsanna dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Quo vadis pathologia?

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap 2002. 16. számában (811. old.) prof. Fehér János főszerkesztő úr „Quo vadis pathologia?” című szerkesztőségi közleményében vezette be Nemesánszky Elemér és Bajtai Attila professzorok „A klinikus és a patológus kapcsolata az ezredfordulón” c. dolgozatát (813-817. old.), amely utóbbiban magam is megszólítottam. Mint a Hetilap régi olvasója, szerzője és néha lektora, tudom, hogy nem túl gyakori

az ilyen kommentár, így maga a tény is külön hangsúlyt ad a problémának. Sokéves tapasztalatom, hogy a Főszerkesztő úr a klinikopatológiai együttműködés elkötelezett híve és gyakorlója, s ehhez újabb bizonyíték, hogy nyilvánosságot adott egy égető probléma megtárgyalásának, és támogatni kívánja a cikkben leírt törekvéseket. Jelezte azt is, hogy a következő számban (17.) lát napvilágot a szerzőpáros, Bajtai A. és Nemesánszky E.: A patológia jövője - a klinikai patológia oldaláról c. tanulmánya (867-873.

old.) előtérbe helyezve a patológus gondolatait. Az alábbiakban előbb a klinikai, majd a patológiai tanulmány néhány fontos elemét szeretném megvilágítani. Végül személyes javaslatot terjesztek elő megfontolás céljából az érintettek számára a mielőbbi megoldás érdekében.

Nemesánszky professzor a tőle megszokott „jó tollal” és logikával, tényeket sorolva érveket és ellenérveket ütköztetve, felelősségtől áthatva veti papírra gondolatait. Egy immár több évtizedes pályafutás kikristályo-

sodott szemléletét nyújtja át az Olvasónak. Írásából, amelyen szinte átsüt a meggyőződéses lelkesedésen kívül a féltés is, csupán két, de nagyon lényeges gondolatot emelek ki.

1. Nem túloz, amikor vészhelyzetről ír, amikor a boncolások egyre csökkenő számát említi. Magam is úgy látom, hogy ez a realitás, hiszen mind klinikus, mind patológus kollégáink jó diagnosztikai és gyógyító munkájához, képzéséhez és továbbképzéséhez nem nélkülözhetőek a post mortem anyagok szerzett vizuális élmények és a boncasztal melletti naponta ismétlődő közös megbeszélések. Jómagam is demonstráltam „Szabolcs utcai” (OTKI, OTE) időszakomban neki és munkatársainak számos esetet. Vallottam és vallom, hogy okos és igényes klinikus kollégáink ma is ezt szeretnék. Nekünk pedig az objektív tényeket feltárva, néha esetleg nem is örömet okozva, „sík tükröt” kell tartanunk nekik, hogy abba belenézve a mi segítségünkkel, maguk ítélik meg egy-egy esetben saját munkájukat. Ez csak akkor sikeres, ha mi patológusok, helyes magatartást tanúsítunk. Szeretném, ha nem jutnánk a „fejlett Nyugat” szintjére úgy, hogy pl. egy fiatal sebész az első tüdőrákot nem a boncteremben, hanem a műtőben látná meg, mint ahogy ez egyes országokban megesi!

2. Szóba hozza az orvosi működés egy másik kardinális helyszínét, a klinikopatológiai konferenciákat, amelyeket rezignáltan és zárójelben („... esetleg még létező ...-ként”) említi. Ezzel is messzemenően egyetértek. Dolgozhattam bárhol, beosztottként (Baló Intézet), vezetőként (László Kórház, Orvostovábbképző Egyetem), ezeket a konferenciákat az adott intézmény legfontosabb szakmai összefoglalóinak tartottam, azokat jól előkészítettem és vezetőként „telt ház” előtt vezettem le. Ezt hiányolja Nemesánszky professzor, és mennyire igaza van. Miért? Mert pl. fiatalabb kollégáink referensként való szereplése, a megbeszélésben való aktív részvétele az érett orvosvá válás legjobb színtere kezdve az előadókészség fejlesztésétől a vitában higgadt fejjel való megnyilatkozásokig. Ez nem maradhat ki egyetlen magyar gyakorló orvos életéből sem! Pedig már úgy látszik, hogy sajnos kimarad.

Rátérve a másik cikkre, Bajtai professzor kiáll amellett, hogy (1) a patológia továbbra is megmaradt a medicina egyik bázikus diagnosztikai ágaként, de (2) helyzete az új módszerek megjelenésével megváltozott, és századunkban lényeges átalakulásokon megy keresztül. Mint nagy tapasztalattal bíró egyetemi és közkórházi szakember,

sőt Budapest székesfőváros szakmai felügyeletét ellátó vezető patológus, írásában igen didaktikus módon láttatja a napjainkban sem mellőzhető patológusi ténykedés alapvető formáit, mint kórboncolások, az ún. sebészi patológia és citológia, beleértve az aspirációs mintavételt is. Helyesen kap nagy hangsúlyt az ún. audit-rendszer az általa részletes elemzéseket is tartalmazó igen szép és érthető okfejtésekben. Bajtai dr. is aggódik a szekciók számának csökkenése miatt, hiszen ezek nélkül a népegészségügyi politika, beleértve a megelőzést is, reálisan nem tervezhető. Kemény tényekkel, számokkal mutatja be a hazai patológia munkaerőhelyzetét és munkaerőigényét immáron a 21. században. Sorraiból sajnos a nagyon is megalapozott aggodalom tükröződik, hiszen nem látja biztosítottnak, hogy a magyar betegek magas szintű patológiai ellátásban részesüljenek. Igaz és bölcs mondanivalójával a helyes patológusi magatartást illetően teljesen egyetértek.

Jelen levél elején ígértem egy személyes javaslatot a jelen helyzetből való kilábalást illetően. Meg kell jegyezni, hogy szakmai testületeink, így az Országos Patológiai Intézet, a Szakmai Kollégium, a Magyar Patológusok Társasága a mindenkor vezetőket is beleértve évtizedek óta minden kormányzatnak tudomására hozták; hogy a csőd felé tartunk, de egy-egy részkeréket kivéve süket fülekre találtunk. Így jutottunk el oda, hogy napjainkban számos osztályt a működésképtelenség veszélye fenyeget, ami több százezer beteg magyar állampolgárt érint!

A Nemesánszky-Bajtai szerzőpárosnak az OH-ban megjelent tanulmányaira tudomásom szerint a laphoz nem érkeztek reflexiók. Az azonban érdekes, hogy a nyár elmúltával szeptemberben a patológia és a patológusok helyzetével foglalkozó írások jelentek meg – eléggé ritkán tapasztalható módon a napi sajtóban, beleértve országos napilapokat is – majd legutóbb a „Simmelweis Egyetem” c. lapban is napvilágot látott egy fontos interjú egy magas beosztású patológus vezetővel. Ezek ismertetése nem lehet feladatomban, de az érdeklődő számára írásom végén időrendben felsorolom az említett sajtóforrásokat (1–4). Csupán annyit jegyeztek meg, hogy patológus társaim véleményével messzemenően egyetértek, hiszen megnyilatkozásaik a felelősségérzetet, a betegek és a szakma iránti féltést tükrözik indulatuktól sem mentes formában. Egyébiránt nem nekünk kellene a patológia fontosságát és magas szintű művelésének szükségességét hangsúlyozni, hanem az állampolgárok egészségügyi ellátásá-

ért felelős gazdaként a Minisztériumnak, hiszen nélkülünk nincs sem napi diagnosztikus munka, sem sikeres rákszűrőprogram. A Tárca még „büszke” is lehetne arra, hogy mi egyenként már „eurokompatibilisek” vagyunk, amit mi sem bizonyít jobban, mint hogy magyar patológus szakorvosok egyre nagyobb számban kapnak remekül fizetett állásokat egyes EU-s tagországokban is. A kérdés csak az, hogy fordított helyzetben ugyan jönne-e Magyarországra bármelyik EU tagállamból patológus, ha mi egyszer „elfogyunk”? Biztos, hogy nem. Sajnos a Tárca helyettes államtitkári szintű megnyilvánulása (2) miszerint az „nem kíván egy-egy szakma problémájával foglalkozni” régóta ismerős, de el nem fogadható álláspont. Ez ugyanis nem egy szakma, hanem áttételesen a magyar orvoslás egészének problémája.

Tudom, hogy a hasonlatok néha sántítanak, de most mégis leírok egyet. Az USA sok száz milliárd dollár költséggel elkészített ürrepülőgépe, a „Challenger” – gondolom sokan emlékeznek még rá – 1986 januárjában néhány perccel a kilövés után – a televíziós közvetítés révén – szemünk láttára robbant fel 7 emberrel a fedélzetén. A tragédia után végzett alapos vizsgálat okként egy viszonylag apró, de fontos alkatrész hibáját tárta fel. A magyar patológia a maga kb. 300 aktív patológusával (közülük vannak már nyugdíjasok is) egy ilyen, látszólag apró szegmense (a példában az alkatrész) a hazai egészségügynek (ez a mi „Challenger”ünk), de ha nem működik jól, vagy leáll, az egész ellátórendszert fenyegeti veszély!

Visszatérve az eredeti gondolatmenethez úgy látom, most már a 24. órában lépni kell akkor is, ha ez nem találkozik esetleg más szakmák képviselőinek helyeslésével. Abból kell kiindulni, hogy a patológia az empirikus orvosi diszciplínák közül a legempirikusabb, a legolcsóbb, de a patológus szerepe nem váltható ki sem automatizálással, sem mikromódszerekkel. Ráadásul a sok ezer in vivo diagnosztikus problémát jelentő elváltatás nem tanulható meg néhány év alatt. A viszonylag biztonságos kórszöveteti, citológiai diagnosztikához még az arra rátermeteknél is minimum másfél évtized szükséges és nem akármilyen helyen! – A magyar orvosképzés ma is kitűnő, de a végzetek képzése és a már szakorvosok továbbképzése a Tárca irányításával – a szakmai fórumok és a Tárca által közösen kimunkált kemény program keretében – csak úgy oldható meg, ha a ma még meglevő, de sajnos kb.

egy évtizeden belül visszavonuló, nagy tapasztalatú patológusok köré „telepítik” a tehetséges, érdeklődő fiatalokat. Őket és kiképzőiket kiemelten, anyagi ráfordítást nem kímélve jól meg kell fizetni, vagyis a jövőbe kell investáljon az egészségügyi kormányzat! Ez esetleg a társadalom egy részével való szembekerüléssel járhat, de minden állampolgár egyéni érdekével egyezve, hiszen róluk, rólunk van szó. Nagyobb részüket magunk mellé állítva, pártállástól függetlenül lehet csak kilábalni ebből a krízishelyzetből. A politikai és gazdasági „elit” ezt nem érzékeli, mert előbbiekről és hozzátartozóikról külön gondoskodik a mindenkori hatalom, az utóbbiak pedig gondoskodnak önmagukról. Ha pedig netán megbetegednek, ott a külön intézmény, vagy a külön szoba, és nincsenek kitéve annak a sok szörnyűségnek, amit az átlagember megél.

A hazai egészségügy és különösen a patológia helyzete engem régóta aggaszt. Úgy éreztem, hogy nem hallgathatok, így mondanivalómat egy, ez év júniusában megjelent könyvben („Az orvosi hivatás hazánkban az ezredfordulón”, Golden Book Kiadó, Bp.) foglaltam össze. Külön is felhívom a figyelmet arra, hogy a kézirat lezárásának dátuma 2001. április 30. volt! Záró gondolatként (22. old.) nyújtok át egy idézetet megfontolás céljából: „Bármilyen kormányzat kerüljön is hatalomra a 2002. évi választásokon, ha tovább görgeti maga előtt ezt a csódtömeget, nem vesz fel más magatartást az állampolgárokkal, egyúttal választóival szemben, jelentősen nem javít a betegellátás és az egészségügyben dolgozók helyzetén, akkor nemcsak, hogy megbukik, hanem vállalnia kell a történelem ítélőszéke előtt azt is, hogy tovább asszisztált saját honfitársai számának csökkenéséhez.”

Ezt pedig ugye senki sem szeretné? – Lépjünk tehát gyorsan és közösen a szakmai testületekkel! Talán még nem késő!

Tisztelettel, mély aggodalommal, de bízva az érintettek bölcsességében és bátorságában

IRODALOM: 1. *Bartus L.*: Kihalhatnak a gyógyító patológusok. Magyar Hírlap Online, 2002. 09. 09. – 2. *Hanyecz V.*: A pénzhány és a rákbetagek. Népszabadság, olvasói levél, 2002. szeptember 10. – 3. *Gábor Zs.*: Csoportérdek vagy közügy. Népszabadság, olvasói levél 2002. szeptember 24. – 4. *Ilonka M.*: Patológiai konferencia Győrben. Beszélgetés dr. Schaff Zsuzsa egyetemi tanárral. Semmelweis Egyetem, 2002/12. sz.

Kendrey Gábor dr.
Professor Emeritus
(Semmelweis Egyetem),
a Magyar Patológus Társaság (1990–1996)
és a Patológus Szakmai Kollégium
(1991–1995) volt elnöke

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** következő közös programját 2003. március 24-én (hétfőn) 14³⁰ órai kezdettel tartja.

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

Chlamydia/Mycoplasma arthritisek

Előadók:

Dr. Budai Irén (Semmelweis Egyetem, Mikrobiológiai Intézet): A szerológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok jelentősége

Dr. Hittner György: Az arthritisek jellemzői

Dr. Ferencz Adrienne (Szent László Kórház): Az antibiotikumok szerepe a kezelésben

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Meghívó

A **Szent János Kórház Traumatológiai Osztálya megalakulásának 25. évfordulója** alkalmából tudományos ülést tart.

Időpont: 2003. március 27. 14 óra

Helyszín: a Szent János Kórház Auditoriuma

Védnökök:

Dr. Demszky Gábor főpolgármester

Dr. Szolnoki Andrea főpolgármester-helyettes

Prof. Dr. Manning Jenő

Díszvendégek:

Prof. Dr. Bíró Vilmos, a Magyar Traumatológus Társaság elnöke

Dr. Kendelényi Ernő docens

Dr. Nagy Péter Pál főigazgató

Prof. Dr. Nyárády József, a Traumatológiai Szakmai Kollégium elnöke

Prof. Dr. Renner Antal

Prof. Dr. Sárvári András, Semmelweis Egyetem Traumatológiai Tanszék vezetője

Dr. Szita János, Budapest traumatológiai szakfelügyelő főorvosa

Dr. Tóth János, orvos-igazgató

Program:

Üdvözlések

Üléselnök: *Prof. Dr. Krakovits Gábor*

A Traumatológiai Osztály bemutatása

Dr. Detre Zoltán

A Traumatológiai Osztály története

Dr. Matos Lajos

Intramedullaris rögzítések szerepe a modern traumatológiában

Prof. Dr. Tamásy Sándor,

Dr. Ferencz János

Megemlékezés Prof. Dr. Zolczer Lászlóról

Dr. Nemes János

A kéztő sérüléseinek ellátása

Dr. Nemes János, *Dr. Glanz János*

A polytraumatizáltak ellátása

Dr. Detre Zoltán

Thoracoscopularis dissociatio

Dr. Glanz János

Spacer alkalmazása csípőtáji törések szeptikus szövődeményeinek kezelésére

Dr. Juhász László

A tudományos ülésre és az azt követő fogadásra minden érdeklődőt tisztelettel várunk.

IV. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság

Időpont: 2003. április 11.

Helyszín: Hotel Lidó és Squash Centrum (1031 Budapest, Nánási út 67.)

A **Magyar Fallabda Szövetség** és a **Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre** 2003-ban hagyományosan áprilisban rendezi meg a **IV. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot**, a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben.

Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is.

Ebben az évben is, a tavalyihoz hasonlóan egynaposra tervezzük a versenyt, így reméljük, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozik.

Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. Ebéridőben helyet kap a tudomány is.

A napot ünnepélyes díjátadás zárja.

A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.

Nevezési díj: 5000 Ft/fő

Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.

A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.

Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és
Rendezvényiroda
Tel: 374-7030, Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Pályázati felhívás

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság díszoklevélből és 200 svájci frank értékű forintösszeg pénzjutalomból álló „MEAT Ifjúsági Díjra” hirdet pályázatot. A pályázaton 35 év alatti MEAT tagok, az endokrinológia, neuroendokrinológia tárgykörébe tartozó, 2002-ben vagy 2003-ban megjelent (közlésre elfogadott) első szerzős dolgozattal vehetnek részt. A dolgozatokat 2003. április 15-ig a

MEAT főtitkáranak kell beküldeni. További felvilágosítás:
Dr. Rácz Károly MEAT főtitkár,
Semmelweis Egyetem II. Belklinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Pályázati felhívás

Az „Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány” Kuratóriuma pályázatot hirdet az Alzheimer-kór elméleti, alapkutatói kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó, 15–25 oldal terjedelmű dolgozat írására. A pályázat anyagát képezheti nemzetközi folyóiratban megjelent első szerzős közlemény is, mely hazai munka eredménye. Pályázhatnak egyetemi hallgatók, Ph.D hallgatók,

ill. orvosok. Korhatár: 35 év. Az elnyerhető pályázati összeg: 60 000 Ft. A pályázatok beadási határideje: 2003. április 15.

A pályázatok elbírálásának várható időpontja: 2003. május 15.

A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni: Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium, Szegedi Tudományegyetem 6720 Szeged, Somogyi u. 4.

Bővebb felvilágosítás a (06-62) 544-569-es telefonszámon.

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 256. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXXI. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az ORFI (1023 Budapest, Frankel Leó út 25–29.) újonnan létesülő 5 ágyas Intenzív Terápiás Osztályára beosztott aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvos és belgyógyász szakorvos jelentkezését várja 2003. március 21-ig.

Bővebb információ a 2003. évi 4. sz. Eü. Közönyben.

Felvilágosítást ad: Dr. Kiss Gabriella,
tel: 438-8300/1254, 1060. mellék

A Nagykáta Szakorvosi Rendelőintézet reumatológus szakorvost keres, főfoglalkozású állásra, valamint sebész szakorvost, vagy traumatológus szakorvost délutáni részidős állásra.

Bérezés: közalkalmazotti bértábla szerint.

Érdeklődni lehet:

de. (06-29) 440-059/108-as mellék,
vagy (06-29) 440-221

A Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet felvételt hirdet szakorvosok, illetve szakvizsga előtt álló orvosok részére az alábbi szakmákban:

- bőrgyógyászat,
- neurológia,
- urológia,
- onkológia,
- intenzív

Bérezés: Kjt. alapján megegyezés szerint.

Lakásmegoldás megbeszélés alapján. Személyes érdeklődés mellett az írásos jelentkezést Dr. Baksai István főigazgató főorvos részére kérjük [Szolnok, Tószegi u. 21. tel: (06-56) 503-710]

A Karolina Kórház-Rendelőintézet (9200 Mosonmagyaróvár, Régi Vámház tér 2–4.) pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:

- aneszteziológiai és intenzív szakorvos (6 ágyas aneszteziológiai és intenzív terápiás osztályra)
- belgyógyászati osztályra szakorvos (gasztroenterológiai képzettség előnyben)
- baleseti sebész szakorvos
- pszichológus és gyermekpszichológus
- gyermekpszichiáter
- onkológus szakorvos (szakrendelésre)
- radiológus szakorvos
- kardiológus szakorvos, kardiológiai osztályra (szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk)
- laborosztályvezető főorvos
- sebész szakorvos (érsébeszeti képzettség előnyben)
- szakorvos, traumatológiai osztályra (szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk)

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma,
- szakvizsga,
- MOK tagság.

A pályázathoz csatolni kell a diploma és a szakvizsgabizonyítvány hiteles másolatát, szakmai önéletrajzot, erkölcsi bizonyítványt.

Bérezés megegyezés szerint. Az állások a pályázati eljárást követően azonnal betölthetők.

Önkormányzati bérlakás igénylésére lehetőség van.

A pályázatokat az intézmény igazgatójához kell benyújtani.

A Pécsi Tudományegyetem ÁOK Gyermekgyógyászati Klinikája (7623 Pécs, József A. u. 7.) radiológus tanársegédi állást hirdet a klinika Röntgenosztályán megüresedett szakorvosi státuszra.

Szakorvosok vagy közvetlen szakvizsga előtt álló kollégák pályázhatnak.

Bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint, kiemelt (130%) ügyeleti díj, ügyelet után pihenőidő.

Tudományos tevékenységre, előmenetelre a klinikán lehetőség van.

Jelentkezés. a Röntgenosztály vezetőjénél, dr. Weisenbach János egyetemi docensnél a fenti címen vagy az alábbi telefonon: (06-72) 535-900

Az Országos Orvosszakértői Intézet főigazgatója felvételt hirdet szakvizsgával rendelkező orvosok részére, budapesti, székesfehérvári, tatabányai, nyíregyházi, debreceni, miskolci és kecskeméti telephelyre, orvosszakértői munkára.

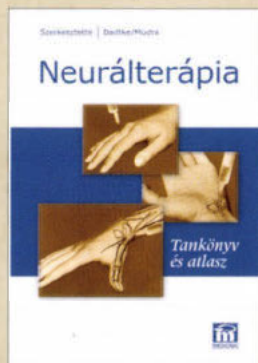
Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.

Az állások azonnal betölthetők.

Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint. Érdeklődni lehet Ocskó Györgyné humánpolitikai fősztábyvezetőnél, a 462-6440-es telefonszámon.

Budapesti, XIX. ker. felnőtt háziorvosi praxisomba fő- vagy mellékállású munkakörbe orvos kollégát felveszek. Dr. Endrédi Sándor
Tel:(06-20) 933-6238.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Neuráalterápia Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neuráalterápia 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 neuráalterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neuráalterápiában 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

SIMVOR

simvastatin

**ELÉRHETŐ
CÉLOK
ELÉRHETŐ
ÁRON**

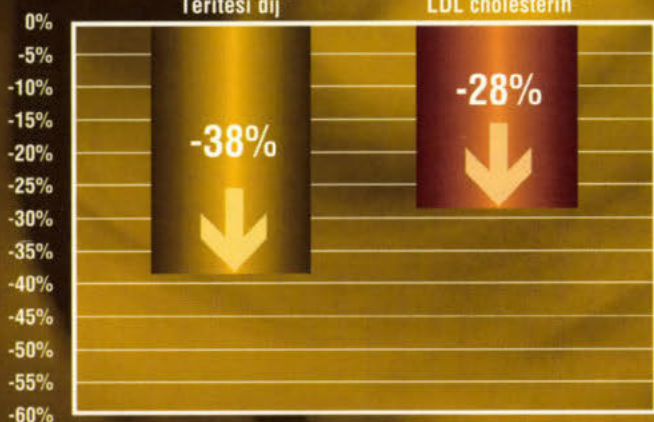
		Fogyasztói ár	TB támogatás	Térítési díj
SIMVOR 10 mg filmtabletta	28x	2 540 Ft	70%	762 Ft
Zocor 10 mg filmtabletta	28x	4 130 Ft	70%	1 239 Ft
SIMVOR 20 mg filmtabletta	28x	3 710 Ft	70%	1 113 Ft
Zocor 20 mg filmtabletta	28x	5 741 Ft	70%	1 722 Ft
SIMVOR 40 mg filmtabletta	28x	5 185 Ft	70%	1 555 Ft
Zocor 40 mg filmtabletta	28x	11 822 Ft	70%	3 547 Ft

forrás: Magyar Közlöny 6. szám (2003. január 21.)

SIMVOR 10 mg

Térítési díj *

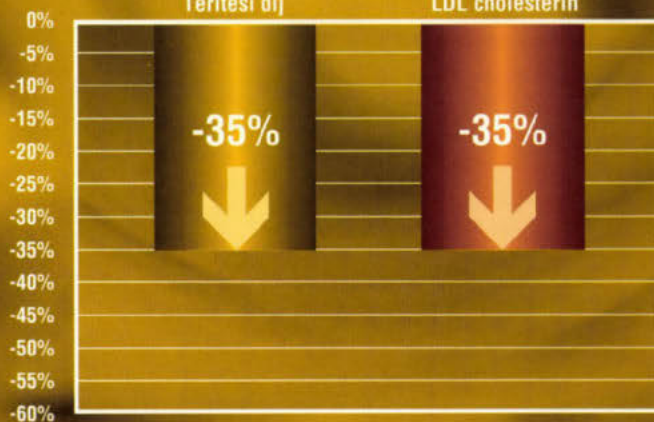
LDL cholesterolin **



SIMVOR 20 mg

Térítési díj *

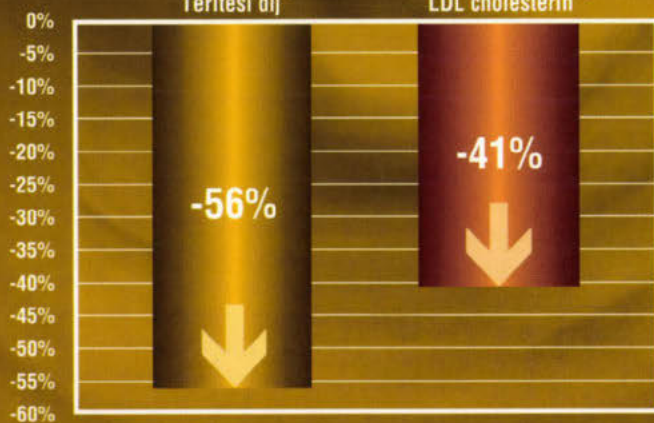
LDL cholesterolin **



SIMVOR 40 mg

Térítési díj *

LDL cholesterolin **



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

RANBAXY

* A betegek által fizetett térítési díj különbsége az originális simvastatin (Zocor) és a bioekvivalens Simvor közt. (2003. február 1-től)

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.; Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 12. szám

2003. március 23.

560 Ft

Sugárterápia és emlő-helyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése 549

TOVÁBBKÉPZÉS

Lipidszintcsökkentő terápia 2-es típusú diabetes mellitusban 557

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Törekvéseink az ösztrogénterápia optimalizálására Turner-szindrómában 563

EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI KÉRDÉSEK

A mesterséges táplálás helyzetének összehasonlító elemzése 569

HORUS

„Ájtatosságok vészhelyzetben” John Donne orvosi nézetei 573

Weiss Soma (1899–1942) 576

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 579

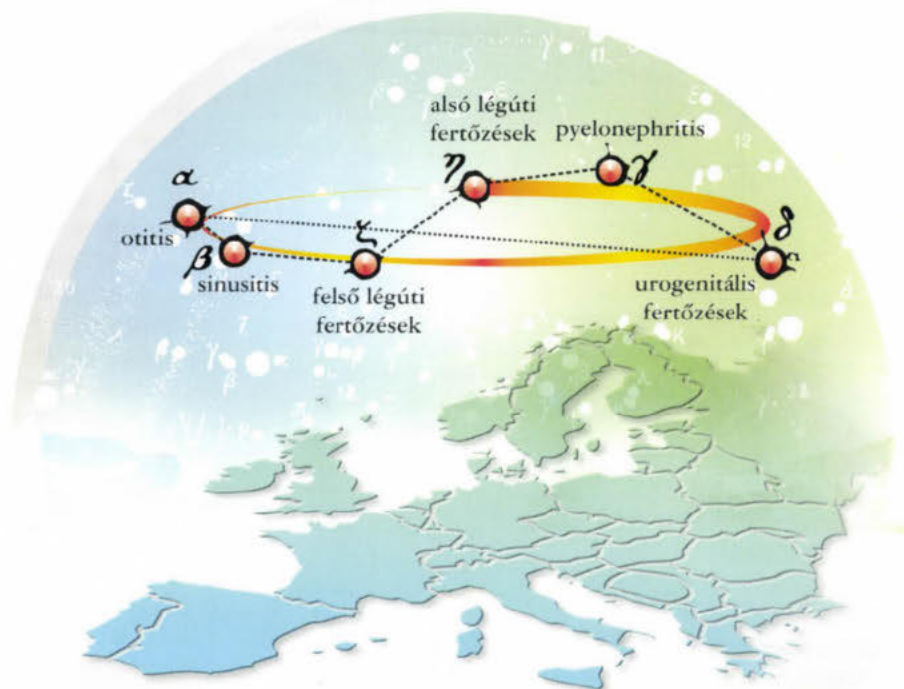
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 588

BESZÁMOLÓK 590

HÍREK 591



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



Suprax[®]
c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•
napi egyszeri adagolás

•
nincs ismert interakció

•
kedvező rezisztencia viszonyok



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 12. szám – 2003. március 23.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczyński 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.
Levélcíme: 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 Zsacik 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 12. szám – 2003. március 23.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 23., 2003. Volume 144. No. 12.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Sugárterápia és emlő-helyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése Fodor János dr., Gulyás Gusztáv dr., Polgár Csaba dr., Major Tibor dr., Kásler Miklós dr.	549	Radiotherapy and breast reconstruction: the issue of compatibility Fodor, J., Gulyás, G., Polgár, Cs., Major, T., Kásler, M.	549
TOVÁBBKÉPZÉS		FURTHER EDUCATION	
Lipidszintcsökkentő terápia 2-es típusú diabetes mellitusban Pados Gyula dr., Audikovszky Mária dr.	557	Lipid – lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus Pados, Gy., Audikovszky, M.	557
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
Törekvéseink az ösztrogénterápia optimalizálására Turner-szindrómában Ságodi László dr., Sólyom Enikő dr.	563	Optimizing estrogen treatment in Turner syndrome Ságodi, L., Sólyom, E.	563
EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI KÉRDÉSEK		QUESTIONS OF ECONOMICAL HEALTH	
A mesterséges táplálás helyzetének összehasonlító elemzése Csomós Ákos dr., Ökrös Ilona dr.	569	International comparison of hospital nutrition in intensive care units Csomós, Á., Ökrös, I.	569
HORUS		HORUS	
„Ájtatosságok vészhelyzetben” John Donne orvosi nézetei Groák Lajos dr.	573	“Devotions upon emergent occasions” Medical views of John Donne Groák, L.	573
Weiss Soma (1899–1942) Emed Alexander dr.	576	Soma Weiss (1899–1942) Emed, A.	576
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	579	FROM THE LITERATURE	579
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	588	LETTERS TO THE EDITOR	588
BESZÁMOLÓK	590	CONGRESS REPORTS	590
HÍREK	591	NEWS	591
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK	592		



NeoRecormon[®]
epoetin beta

Builds blood
Builds strength
Builds hope



NeoRecormon[®]

epoetin beta

Tumoros anaemia optimális terápiája

builds hope

builds strength

builds blood

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 7948/41/2001

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.

2040 Budaörs, Edison u. 1.

Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860

E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu



ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések közül a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetések, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközrel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajzolt ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címodal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalton sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve – az utolsó szerző neve előtt „és” –, a szerzők munkahelye (feltüntetve a város is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2-3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

„Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszer”, „Eredmények” és „Következtetések” lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímét nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszerek már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámmal az értékek törtként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábécésorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellevél elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015-2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293-2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer” fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológikus írásmód követendő.

Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pí.: 1012.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

Sugárterápia és emlő-helyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése

Fodor János dr.¹, Gulyás Gusztáv dr.², Polgár Csaba dr.¹, Major Tibor dr.¹ és
Kásler Miklós dr.³

Országos Onkológiai Intézet (Sugárterápiás Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Fodor János dr.)¹

Fej-Nyak, Állcsont és Rekonstrukciós Sebészet, Onkológiai Helyreállító Plasztikai Sebészet és Laser
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Pólus Károly dr.)²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápia Tanszék, Budapest
(tanszékvezető: Kásler Miklós dr.)³

Bevezetés: Az emlő-helyreállító műtét mastectomia után javítja az emlőrákos betegek életminőségét. Jelentős részüknek sugárkezelés is ajánlott a lokális recidíva megelőzésére. A besugárzás azonban növeli a sebészi beavatkozást igénylő szövődmények kockázatát. **Célkitűzés:** A tanulmány célja az emlő-helyreállító műtét és besugárzás összeférhetőségének vizsgálata volt az emlőrák kezelésében. **Módszerek:** A kérdést tárgyaló tanulmányok kereséséhez a szerzők a MEDLINE adatbázisát használták. A tanulmányokat az alkalmazott rekonstrukciós módszerek és típusok szerint csoportosították: szövetpótlás szilikonimplantátummal vagy saját bőr-izom lebennyel, rekonstrukció ideje (azonnali, a mastectomiával egyidőben, vagy halasztott, a mastectomia után bármikor), kezelések szekvenciája (pre- vagy poszt-rekonstrukciós besugárzás). A tanulmányok krónikus szövődeményekkel kapcsolatos eredményeit felmérték és összehasonlították. **Eredmények:** A szövődmények gyakoriak sugárkezelés nélkül is, de a besugárzás kisebb vagy nagyobb mértékben halmozódásukhoz vezethet. A szövetpótláshoz implantátumot használó emlő-helyreállításhoz leggyakoribb szövődmény a Baker III-IV. fokozatú capsularis contractura. Azonnali rekonstrukció után a szövődmények gyakorisága a sugárkezelés, illetve a nem sugárkezelte csoportokban 0–64% és 0–12% között volt. Halasztott rekonstrukciónál azok incidenciája 22–55% és 17–34% között változott, azonos sorrendben. Azonnali rekonstrukciónál a sugárkezelés szövődeményeket halmozó hatása több tanulmányban volt szignifikáns, mint halasztott műtéténél. A szövetpótlásra bőr-izom lebenyt használva leggyakoribb szövődmény a részleges bőrelhalás. A szövődmények gyakorisága sugárkezeléssel, illetve sugárkezelés nélkül 12–39% és 5–25% között változott. A kozmetikai okokból operált emlőben kialakuló tumort lumpectomiával és besugárzással kezelve az implantátum megtartása mellett, a komplikációk (leggyakrabban capsularis contractura) incidenciája 0–65% között változott. Mérsékelt sugárdózis (45–50 Gy) kiszolgáltatása, ékszírók használata, de szövet-ekvivalens anyag (blus) használatának mellőzése csökkentette a komplikációk kockázatát. **Következtetések:** Sugárkezelés és emlő-helyreállító műtét nem összeférhetetlen, de a kezelés módszerének és idejének megválasztása gondos mérlegelést igényel. Az egyes eljárások előnyeiről és kockázatairól a beteget tájékoztatni kell. Szükséges, hogy a beteg még a dagánata eltávolítása előtt tanácskozzon plasztikai sebészrel. A témában eddig közölt eredmények nem

Radiotherapy and breast reconstruction: the issue of compatibility. *Background:* Breast reconstruction after mastectomy represents an improvement in the quality of life of breast cancer patients. Radiotherapy is also suggested for many of them to prevent local relapse. However, irradiation increases the risk of complications require surgical procedures. *Purpose:* This study was undertaken to analyse the compatibility of breast reconstruction and irradiation in the treatment of breast cancer. *Methods:* Computerised searches for publications debating this issue were done of MEDLINE data. Studies were grouped according to the techniques and types of reconstruction: reconstruction with silicone implant or autogenous skin-muscle flap, timing of reconstruction (immediate or delayed), and sequencing of treatments (pre- or post-reconstruction irradiation). The results of studies were assessed and compared in respect to reconstruction related chronic complications. *Results:* The incidence of complications was significant even in the absence of irradiation, but radiotherapy increased the risk of complications to less or more extent. When reconstruction was done with implant, the most common type of complication was Grade III-IV capsular contracture. In patients subjected to immediate reconstruction, the complication rates with or without radiotherapy were from 0% to 64% and from 0% to 12%, respectively. In women who underwent delayed reconstruction, the incidence of complications with or without irradiation was from 22% to 55%, and from 17% to 34%, respectively. The negative effect of radiotherapy was more significant with immediate than with delayed reconstruction. In patients who underwent reconstruction with skin-muscle flaps, the most common type of complication was skin necrosis. The incidence of complications with or without radiotherapy was from 12% to 39% and from 5% to 25%, respectively. Cancer, developing after cosmetic augmentation mammoplasty in the breast, can be treated with lumpectomy and radiotherapy without removal of the implant. In series with this method of treatment the incidence of complications (mainly capsular contracture) was from 0% to 65%. The use of moderate dose (45–50 Gy), wedge filters, and no use of bolus application decreased the risk of complications. *Conclusions:* Radiotherapy and breast reconstruction are not incompatible, but careful consideration of their relative timing and technique is important. Plastic surgeons should counsel patients before starting their cancer disease treatment,

mentesek ellentmondásokról. Hosszabb követési idő, nagyobb beteganyag, jobban specifikált paraméterek szükségesek az eredmények megerősítéséhez.

Kulcsszavak: emlőrekonstrukció, sugárkezelés, szövődmények

and those who choose to have reconstruction need to be informed about risks for specific complications associated with the procedure. Results of the studies debating this issue are controversial. Longer follow-up time, larger patient material and better specified parameters are needed to validate results.

Key words: breast reconstruction, radiotherapy, complications

Operábilis emlőrákban a sugárkezelés célja a lokális-regionális recidívák megelőzése és a daganatmentes túlélés javítása. Emlőmegtartáskor a kezelés elengedhetetlen része a radioterápia. Mastectomia után mint adjuváns kezelés akkor javasolt, ha a daganat lokális kiújulásának veszélye nagy (14, 41, 44, 49, 50). Sugárkezelés és emlő-helyreállító műtét együttes alkalmazása azonban ellentmondásos. A sugárkezelés a szövődmények halmozódásához vezethet, és ezáltal rontja a kozmetikai eredményeket (34, 38). További vitapont a beültetett implantátum körüli szövetek vizualizálhatósága mammográfiával, illetve a recidíva korai felismerése a heges-fibroticus környezetben (8, 9, 25, 52, 53).

Korszerű sugárterápiás technika alkalmazása csökkenti a sugárkezelés toxikus mellékhatásait (23, 34, 59). A módosított radikális mastectomia kíméli a pectoralis izmokat. A visszamaradt szövetek vérellátása jobb, és ezért a betegek a sugárkezelést is jobban tolerálják (11). A korszerű képalkotó vizsgálatok (CT, MR) alkalmazása segíti az elváltozások korai észlelését fibroticus környezetben is (17, 27, 42, 60). Az emlőrákos betegek kb. 40%-át ma is mastectomiával kezelik (2). A mastectomia negatív pszichoszociális hatása miatt a betegek egyre gyakrabban igénylik az emlő helyreállítását.

Tanulmányunkban az elérhető irodalmi eredmények összehasonlító elemzésével a sugárkezelés és emlőrekonstrukció összeférhetőségét vizsgáljuk.

Módszerek

Sugárkezelés és emlőrekonstrukció együttes alkalmazásával kapcsolatos tanulmányok kereséséhez a MEDLINE adatbázisát használtuk. A tanulmányokat 1990-től kerestük. A kigyűjtött közleményeket az alkalmazott rekonstrukciós módszerek és kezelési típusok szerint csoportosítottuk: szövötpótlás saját bőr-izom lebennyel vagy szilikonimplantátummal, rekonstrukció ideje (azonnali vagy halasztott), kezelése szekvenciája (pre- vagy poszt-rekonstrukciós sugárkezelés). A tanulmányok krónikus szövődményekkel kapcsolatos eredményeit felmértük és összehasonlítottuk.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Eredmények

A rekonstruált emlő vizualizálhatósága: implantátum és capsularis contractura hatása

A mammográfiát rutinszerűen használják az időszakos szűrővizsgálatoknál és az emlőrákos betegek kezelése utáni követésénél. Az emlőbe beültetett implantátum több úton ronthatja a mammográfia szenzitivitását: árnyékot vet a szövetekre és összenyomja azokat. Az emlő komprimálhatóságát viszont csökkenti, mivel az implantátum kevésbé enged a nyomásnak. Az implantátum körül a kötőszövet túlzottan felszaporodhat sugárkezelés nélkül is, és zsugorodása jelentősen rontja a vizualizálhatóságot (8, 52, 53, 55, 56). Implantátumot használva az emlő helyreállításához, az implantátumot körülvevő fibroticus kötőszövet képződése (capsularis contractura) a leggyakoribb szövődmény (18, 38). Az irodalomban a contractura Baker-féle osztályozása (54) általánosan elfogadott (1. táblázat). A Van Nuys-i vizsgálatban a capsularis contractura 50%-kal csökkentette a megjeleníthető területet (25). Az Elkund és mtsai (9) által kifejlesztett módosított („displacement”) mammográfia javítja a szövetek vizualizálhatóságát, de grade III–IV. capsularis contractura kialakulásakor az implantátum lényeges elmozdítása nem lehetséges. A hagyományos kompressziós technika az implantátum repedését is okozhatja (7, 53).

A Bryn Mawr Kórházban 306 betegnél végeztek emlőrekonstrukciót, és 291 esetben implantátumot használtak szövötpótlásra. Átlagosan 6,4 éves követés után 16 lokális recidívát észleltek. A beültetett implantátum nem késleltette azok korai felismerését (39). A rekonstruált emlőben a recidívák zöme a bőrben vagy a bőr alatti kötőszövetben alakul ki, így látható és/vagy tapintható volt (46, 48). Az MR-vizsgálatot egyre gyakrabban használják az emlőrákos betegek gondozása során. Értéke a lokális recidívák és posztirradiációs elváltozások (fibrosis, hegyszövet, zsírnecrosis) differenciáldiagnosztikájában bizonyított (17, 19, 27, 42, 60).

A protézis anyagának hatása a dóziseloszlásra

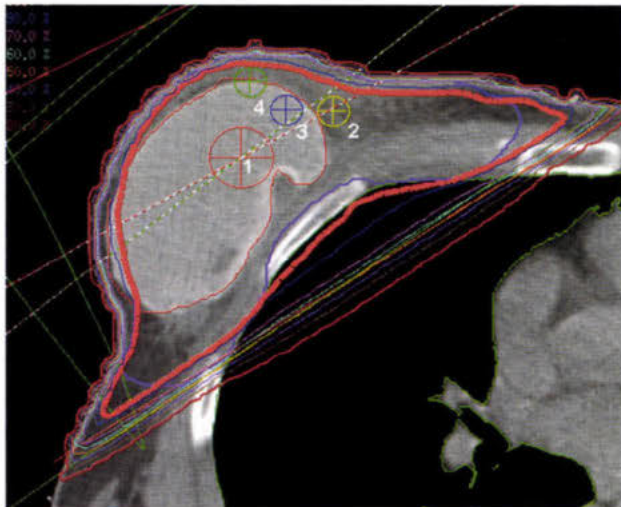
In vitro vizsgálatban szilikongél implantátumot sugárazva az elnyelt dózis a vízfantomban és a protézisben egyforma. A felületek illeszkedésénél klinikailag nem jelentős dózisegyenetlenség figyelhető meg. A

1. táblázat: Capsularis contractura Baker-féle osztályozása (54)

Grade	Contractura	Fizikális vizsgálat
I.	Nincs	Az emlő rugalmas tapintatú, mint az ellenoldali
II.	Minimális	Az emlő kevésbé rugalmas, az implantátum tapintható, de nem látható
III.	Közepes	Az emlő kemény, az implantátum látható és tapintható
IV.	Nagyfokú	Az emlő kemény, érzékeny, fájdalmas és hideg, eltorzulása gyakori

Kozmetikai eredmény: I-II. fokozat, kitűnő/jó; III-IV. fokozat, elfogadható/gyenge

protézis körül 5 mm-en belül a dózisingadozás 5–8% (36). A dózisviszonyokat illetően hasonló eredményeket közöltek *Klein és mtsai* is (30). Megállapították továbbá, hogy 50 Gy sugárkezelés után a protézis színe megváltozik, és anyaga keményebbé, kevésbé formálhatóvá válik. A klinikai gyakorlatban CT-re alapozott besugárzástervezésnél a dóziseloszlást az implantátum anyaga jelentősen nem befolyásolja (1. ábra). Bőr-izom lebennyel pótolva az elvesztett szöveteket, dózisingadozás nincs, mivel a sűrűségi viszonyok nem változnak.



1. ábra: Két tangenciális besugárzási mező dóziseloszlása axiális CT-szeleten. Sűrűség- és dózisviszonyok subcutan mastectomia után szilikonimplantátummal helyreállított emlőben. A sűrűség az 1, 2, 3 és 4 jelű pontban g/cm^3 -ben: 1,08 (izocenter), 0,98 (emlőszövet), 1,08 (implantátum) és 1,14 (implantátumfal); dózisértékek Gy-ben az előző pontokban, azonos sorrendben: 2,1, 2,08, 2,14 és 2,16. A dóziseloszlást az implantátum anyaga jelentősen nem befolyásolja

Rekonstrukció implantátummal

Mastectomia után az emlőtér fogatot szilikonimplantátummal pótolva besugárzás nélkül is gyakori a szövődmény. A Mayo Klinikán (18) a sebészi beavatkozást igénylő krónikus (8 héten túli) komplikációk öt éves valószínű gyakorisága profilaktikus mastectomia után 30,4% volt. Leggyakrabban III–IV. fokozatú capsularis contractura (továbbiakban capsularis contractura) és az implantátum falának sérülése fordult elő.

Az azonnali rekonstrukciót követő adjuváns besugárzás jelentősen növeli a szövődmények gyakorisá-

2. táblázat: Szövődmények gyakorisága implantátumot használó azonnali emlőrekonstrukció után

Intézet	Szövődmény		p
	RT nem	RT igen	
Fox Chase (28)	0% (0/42)	0% (0/4)	–
Gustave-Roussy (3)	4% (4/112)	55% (6/11)	0,0002
Rambam M. C. (43)	7% (3/41)	55% (6/11)	0,001
Cleveland Clinic (45)	10% (19/190)	64% (7/11)	0,001
M. D. Anderson (10)	12% (33/266)	43% (6/14)	0,001

RT = sugárterápia

gát (2. táblázat). *Barreau-Pouthaer és mtsai* (3) azonnali rekonstrukcióhoz sóoldattal töltött protézist használtak. A késői (kétéves) rekonstrukciós kudarc gyakoriságát vizsgálták. Kudarcnak tekintették, ha az implantátumot szövődmény (infekció, necrosis, IV. fokozatú contractura) miatt el kellett távolítani. A lokális-regionális sugárkezelés dózisa 45–55 Gy volt. A protéziseltávolítás aránya a sugárkezelt betegeknel 55%, a nem sugárkezeltetknél 4% volt ($p = 0,0002$). Az implantátumot használó azonnali emlő-helyreállítás nem javasolják, ha műtét utáni besugárzásra is szükség van a daganatos betegség gyógyításához.

Az M. D. Anderson Cancer Centerben (10) azonnali rekonstrukciót követően 14 implantált emlőt sugárkezelték és 266-ot nem. Az átlagos sugárdózis 50 Gy és a minimális követési idő 6 hónap volt. A protézist subpectoralisan helyezték el valamennyi esetben. A szövődmények aránya (contractura, implantátumeltávolítás) szignifikánsan nagyobb volt a sugárkezelt csoportban (43% vs. 12%; $p = 0,001$). A betegek egy másik csoportjánál implantátumot és musculus latissimus dorsi lebenyt használtak a rekonstrukcióhoz. A komplikációk aránya szintén nagyobb volt a sugárkezelt csoportban: 40% (10/25) vs. 8% (6/72); $p < 0,0001$. Megállapították, hogy a sugárkezelés negatív hatással van a rekonstrukciós eredményekre, és a saját szövet használatának sincs védő hatása.

Rosato és Dowden (45) azonnali rekonstrukciós beteganyagában a capsularis contractura aránya 64% (7/11) volt a sugárkezelt és 10% (19/190) a nem sugárkezelt csoportban ($p = 0,0001$). Szükségesnek tartják a beteg tájékoztatását arról, hogy a besugárzás növeli a contractura kockázatát.

Ramon és mtsai (43) expandert is használtak azonnali rekonstrukcióhoz. A capsularis contractura szignifikánsan gyakoribb volt a sugárkezelt csoportban: 55% (6/11), illetve 7% (3/41).

Kuske és mtsai (34) 62 emlőt rekonstruáltak implantátummal. A sugárkezelést (50 Gy + 10 Gy) a be-

tegek közvetlenül a mastectomia előtt vagy után kapták. A capsularis contractura gyakorisága 14%, illetve 13% volt. Szövetekvivalens anyag (bolus) terítése a bőrre rontotta az eredményeket ($p = 0,048$), az ékszírók alkalmazása javította ($p = 0,036$). A betegek 50%-ánál (5/10) kellett a protézist capsularis contractura miatt eltávolítani, ha az ékszíróket mellőzték.

A William Beaumont Hospitalban (59) tizenhárom beteget kezeltek azonnali emlőrekonstrukcióval és besugárzással (minimális dózis 57 Gy). Átlagosan 32 hónapos követésnél a capsularis contractura aránya 46% volt. Bolus alkalmazása rontotta a kozmetikai eredményt.

A Washington University (51) anyagában a bolus használata szintén negatív hatással volt a kozmetikai eredményre. Átlagosan 46 hónapos követésnél a capsularis contractura incidenciája bolus mellőzésekor 19% és használatakor 63% volt.

A Fox Chase Cancer Centerben (28) csak négy beteg kapott posztrekonstrukciós sugárkezelést és 42 nem. Átlagosan 18 hónapos követésnél protézis elvesztés vagy kozmetikai probléma egyik csoportban sem volt.

Spear és Majidian (55) McGhan Biospan texturált felszínű expander használtak azonnali rekonstrukcióhoz. 171 emlőt rekonstruáltak. Meglepően jó eredményeket közöltek, de az átlagos követési idő csak 19 hónap volt (1–79 hónap). A jelentős capsularis contractura aránya a sugárkezelt betegeknek 2,3% és a nem sugárkezeltéknél 0,6% volt.

Az M. D. Anderson Cancer Centerben (23) 11 betegnél subcutan mastectomia után ültették be az implantátumot. Valamennyi beteg kapott posztrekonstrukciós besugárzást. 3–16 éves követés során 5 (46%) betegnél alakult ki súlyos fibrosis a rekonstruált emlőben. Alacsonyabb sugárdózis után (45 Gy vs. 50–71 Gy) jobb volt a kozmetikai eredmény.

Krueger és mtsai (33) 81 betegnél végeztek azonnali vagy késleltetett expander/implantátum típusú rekonstrukciót. A két csoport (azonnali vs. késleltetett) eredményeit nem hasonlították össze. 19 beteg 50–66 Gy pre- vagy posztrekonstrukciós besugárzást kapott. 31 hónapos (medián érték) követésnél a capsularis contractura gyakoribb volt a sugárkezelt csoportban (26% vs. 10%; $p = 0,12$).

A mastectomiát követő adjuváns besugárzás akkor is növeli a szövődmények kockázatát, ha a rekonstrukciót elhalasztják, de negatív hatása kevésbé jelentős, mint azonnali emlőhelyreállításnál (3. táblázat). A Rigshospitalban (31) expanderrel nyújtották a szöveteket a végleges implantátum beültetése

előtt. A nyújtás gyakran fájdalmas volt a sugárkezelt betegeknek. Sugárkezelés után nem javasolják az expander rutinszerű használatát. A capsularis contractura miatt végzett capsulotomia aránya szignifikánsan nagyobb volt a sugárkezelt csoportban: 43% (15/35) vs. 17% (19/11).

Olenius és Jurell (40) összesen 43 emlőt rekonstruált 1–34 évvel a mastectomia után. Az átlagosan 32 hónapos követés után a capsularis contractura gyakoribb volt a sugárkezelt betegeknek [55% (6/11) vs. 22% (7/32)]. Statisztikai vizsgálattal a besugárzás (46 Gy \pm 10 Gy) hatása nem volt szignifikáns. Subpectoralisan elhelyezett expander is használtak a végleges implantátum beültetése előtt. A szövetek nyújtását biztonságosnak és eredményesnek találták sugárkezelés után is. Csak enyhe kényelmetlenségről panaszkodtak a betegek.

Az Országos Onkológiai Intézet anyagában a sugárkezelés (medián dózis 50 Gy) nem növelte lényegesen a szövődmények kockázatát (relatív kockázat, 1,29; 95% konfidenciaintervallum, 0,58–2,89; $p = 0,5173$) (13). Átlagosan 54 hónapos követésnél a szövődmények gyakorisága (capsularis contractura, implantátum falának sérülése, necrosis) a sugárkezelt, illetve a nem sugárkezelt csoportban 41% és 34% volt. Expander használatakor a nyújtás négy sugárkezelt betegnek okozott jelentős fájdalmat.

Forman és mtsai (16) tíz esetben végeztek expander/implantátum típusú rekonstrukciót, átlagosan 4,6 évvel az adjuváns sugárkezelés után. Két betegnél (20%) capsularis contractura alakult ki. Másik kettőnél (20%) a szövetnyújtás nem sikerült, és egy esetben (10%) az implantátumot fertőzés miatt el kellett távolítani.

Stabile és mtsai kilenc sugárkezelt betege közül kettőnél (22%) rontotta a capsularis contractura a kozmetikai eredményt (57).

Rekonstrukció saját szövettel

Bőr-izom lebennyel történő rekonstrukciónál az elvesztett szöveteket több anatómiai helyről pótolhatjuk. Leggyakoribb a TRAM (m. rectus abdominis) vagy a m. latissimus dorsi lebeny felhasználása (4, 21). Azonnali helyreállító műtétnél a necrosis a legjelentősebb szövődmény: zsírnecrosis, superficialis bőrnecrosis, részleges vagy teljes lebenyelvesztés. A sugárkezelés (pre- vagy posztrekonstrukciós) a szövődmények halmozódásához vezethet, mert károsítja az ereket. Az intima proliferációja a lumen elzáródását okozhatja (1, 11, 15).

A sugárkezelt vs. nem sugárkezelt betegek összehasonlító elemzésével kapcsolatos tanulmányok

3. táblázat: Szövődmények gyakorisága implantátumot használó halasztott emlőrekonstrukció után

Intézet	Szövődmény		
	RT nem	RT igen	
Rigshospital (31)	17% (19/111)	43% (15/35)	Szignifikáns
Karolinska Hospital (40)	22% (7/32)	55% (6/11)	Nem szignifikáns
Orsz. Onk. Int. (13)	34% (8/29)	41% (13/37)	Nem szignifikáns

RT = sugárterápia

4. táblázat: Szövődmények gyakorisága bőr-izom lebennel történő emlőrekonstrukció után

Intézet	Szövődmény		p
	RT nem	RT igen	
Emory (61)	10% (57/572)	18% (19/108)	0,03228
M. D. Anderson (32)	25% (51/202)	39% (32/82)	0,03
St. Joseph's Atlanta (26)	5% (13/249)	12% (6/51)	NS

RT = sugárterápia; NS = nem szignifikáns

eredményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze. Williams és mtsai 680 betegnél végeztek TRAM lebennel rekonstrukciót. 108 beteg a helyreállító műtét előtt sugárkezelést kapott (átlagosan 52,5 Gy \pm 11,3 Gy) (61). A zsírnecrosis aránya szignifikánsan nagyobb volt a sugárkezelt betegekénél (18% vs. 10%; p = 0,03). Az arteria mammaria interna menti nyirokcsomókra adott kiegészítő sugárdózis és az elhízás fokozta a kockázatot. A sugárkezelés befejezése után legalább háromhónapos várakozási időt javasolnak a rekonstrukciós műtétig, de a besugárzást nem tekintik a rekonstrukció kontraindikációjának.

Az M. D. Anderson Cancer Centerben összesen 284 betegnél végeztek mastectomia után bőrizomlebennel készített emlőrekonstrukciót. 82 beteg a mastectomia után átlagosan 56 Gy sugárkezelést kapott (32). A komplikációk aránya szignifikánsan (p = 0,03) magasabb volt a sugárkezelt csoportban: 39% (32/82), illetve 25% (51/202). A sugárkezelt betegekénél musculus latissimus dorsi lebenny használatakor gyakoribb volt a szövődmény, mint TRAM lebenny használatakor (63% vs. 33%; p = 0,063). A sugárkezelést nem tekintik a rekonstrukció kontraindikációjának. Hartrampf és Bennett 300 betegnél végeztek mastectomia után (tartomány: azonnali – 24 év) TRAM lebennel rekonstrukciót (26). Legalább egy évig 266 beteget követtek. Sugárkezelést a rekonstrukció előtt 51 beteg kapott. A necrosis aránya sugárkezelt betegekénél 12% (6/51), a nem sugárkezelt betegekben alakult ki. Ross és mtsai 75 betegnél összesen 93 emlőt rekonstruáltak TRAM lebennel (41 azonnali és 52 késleltetett) (46). A betegek közül csak egy kapott sugárkezelést. A necrosis aránya 9% volt.

Az M. D. Anderson Cancer Center egyik szériájában TRAM lebenny rekonstrukció után 19 beteg kapott sugárkezelést (29). Zsírnecrosis 2 betegnél (11%) alakult ki.

Schuster és mtsai 55 betegen szerzett tapasztalataikról számoltak be. Bőrizom lebennel (TRAM és m. latissimus dorsi) vagy implantátummal végezték a rekonstrukciót. Valamennyi beteg kapott sugárkezelést (51). Átlagosan 55 hónapos követés alatt a szövődmények gyakorisága 55% volt. Megállapították, hogy a TRAM-lebennyes eljárással a legjobb az eredmény. Implantátum használatakor a halasztott rekonstrukciót javasolják, ha a daganatos betegség gyógyításához sugárkezelés is szükséges.

Chawla és mtsai módosított radikális mastectomia után 48 betegnél végeztek azonnali emlő-helyreállítást TRAM lebennel (n = 30) vagy expander/implan-

tátummal (n = 18) (5). A szövődmények két éves valószínű gyakorisága 12%, illetve 53% volt, azonos sorrendben (p < 0,01). Sugárkezelést valamennyi beteg kapott. Megállapították, hogy azonnali rekonstrukciónál a TRAM lebennel történő emlő-helyreállítás kozmetikai szempontból előnyösebb, mint az implantátumot használó eljárás, ha posztrekonstrukciós sugárkezelés is szükséges a daganatos betegség gyógyításához. Gulyás halasztott, bőr-izom lebenny használó emlőrekonstrukcióval kapcsolatos tapasztalatait ismertette (22). A műteti szövődmények aránya 10% (3/30) volt. A sugárkezelésről adatokat nem közölt.

Egyes szerzők lokálisan előrehaladott emlőrákban is végeznek TRAM lebennyel rekonstrukciót, ha a beteg ragaszkodik hozzá. A Scott and White Kórházban huszonegy beteget kezeltek T3-4-es emlőrák miatt (62). Egyik betegnél sem alakult ki a lebenny elvesztéséhez vezető necrosis. A lokális daganatmentesség 86% volt 19 hónapos követésnél.

Styblo és mtsai 21, III. stádiumú emlőrákban szenvedő betegnél végeztek azonnali emlő-helyreállítást TRAM lebennel. Tíz beteg a mastectomia előtt és 11 a rekonstrukció után kapta a sugárkezelést. Két betegnél a kemoterápia után csontvelő-átültetés is történt. Lokális recidívát a 26 hónapos követés alatt nem észleltek. Lokálisan előrehaladott emlőrákban is megengedhetőnek tartják a bőr-izom lebennyel történő rekonstrukciót, ha a beteg kéri (58).

Emlőrák kozmetikai okokból implantátummal végzett emlőplasztika után

A kozmetikai okokból végzett emlőplasztika egyre népszerűbb az utóbbi időben. A páciensek hosszú távú követése bizonyítja, hogy a szilikonimplantátum beültetése nem növeli az emlőrák kialakulásának veszélyét, de a tömegesen végzett plasztikai műtétek miatt gyakran kell olyan beteget kezelni, akinél az emlőrák a plasztikai műtét után alakult ki (37). A korai emlőrák kezelésében az emlőmegtartó műtét és a maradék emlő besugárzása általánosan elfogadott (12, 14, 41, 49). Kérdés, hogy az implantált emlő is kezelhető-e ezzel az eljárással, az implantátum benthagyása és megfelelő kozmetikai eredmény biztosítása mellett.

Az irodalmi áttekintés lényeges adatait az 5. táblázatban foglaltuk össze. Handel és mtsai emlőplasztika után kialakult emlőrák miatt 26 beteget kezeltek lumpectomiával és besugárzással (24). A capsularis

5. táblázat: Szövődmények gyakorisága besugárzás és lumpectomia után előzetesen kozmetikai okokból implantált emlőben

Intézet	Szövődmény
MSKCCR (47)	25% (1/4)
Cornell Medical Center (6)	14% (1/7)
Saint John's Hospital (20)	15% (3/20)
U. C. San Diego (35)	57% (12/21)
Van Nuys, California (25)	65% (17/26)
William Beaumont Hospital (59)	0% (0/8)

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center

contractura aránya 65% volt. Az implantátum submuscularis elhelyezése csökkentette a contractura kialakulásának kockázatát: submuscularis vs. subglandularis pozíció 50%, illetve 70%. A sugárterápiás technika igen változatos volt (boost kezelés orthovoltos röntgennel vagy irídium tűzdeléssel, négy vagy öt frakció hetente), így további következtetést levonni nehéz.

Guenther és mtsai húsz beteget kezeltek lumpectomiával és a maradék emlő besugárzásával (45–50 Gy + 14–21 Gy), az implantátum benthagyása mellett (20). A középértékben 3,8 éves követés alatt a betegek 15%-ánál alakult ki szövődmény (capsularis contractura vagy implantátumruptura). Az implantátumot 14 esetben subglandularisan és 6 esetben submuscularisan helyezték el. Az utóbbi csoportnál capsularis contracturát nem észleltek.

A William Beaumont Hospitalban kezelt 8 beteg egyikénél sem alakult ki capsularis contractura (59). A sugárdózis 57–66 Gy között változott, és a követési idő medián értéke 32 hónapos volt.

Chu és mtsai hét emlőt kezeltek 48 Gy dózissal (6). Az átlagosan 34 hónapos követés alatt capsularis contractura egy esetben (14%) alakult ki, és lokális recidívát nem észleltek.

Mark és mtsai (35) huszonegy beteget kezeltek lumpectomiával és besugárzással (45–56 Gy + 10–20 Gy) (35). Az átlagosan 22 hónapos követési idő alatt a capsularis contractura incidenciája 57% volt. Az eredményt nem tartják kedvezőnek.

Ryu és mtsai négy betegnél 6–28 évvel a kozmetikai okokból végzett emlőplasztika után fejlődött ki emlőrák (47). Valamennyit lumpectomiával és besugárzással (45–62 Gy) kezelték. Kétéves követés alatt egy betegnél, aki az emlőre 62 Gy besugárzást kapott, alakult ki capsularis contractura.

Következtetés

Mastectomia után a betegek egyre gyakrabban igénylik az emlő helyreállítását a csonkolás negatív pszichoszociális hatása miatt. Jelentős részüknél azonban szükség van sugárkezelésre is a daganatos betegség gyógyításához. A sugárkezelés nem összeegyeztethetetlen a különféle rekonstrukciós eljárásokkal, de a szövődmények kockázatát kisebb vagy nagyobb mértékben növeli, és ezáltal rontja a kozmetikai eredményt. A kezelések típusának és idejének gondos mérlegelése szükséges az elfogadható kozmetikai eredmény biztosításához. A jó minőségű sugárkezelés kulcsfontosságú. A sugárdózis mérséklése és ékszőrők használata csökkenti a mellékhatások kockázatát, szövetekvivalens anyag (bolus) használata viszont növeli. Irodalmi adatok alapján az összes műtéti eljárás közül a bőr-izom lebennyel történő emlőhelyreállítással a legkedvezőbbek az eredmények. Implantátumot használva a rekonstrukcióhoz, a halasztott műtét után kevesebb a szövődmény, mint az azonnali után. Az emlőrák kezelése előtt lehetőséget kell adni a betegnek, hogy

plasztikai sebéssel is konzultáljon. Tájékoztatni kell a kezelésekkal kapcsolatos szövődmények fajtáiról és várható gyakoriságáról. A témában eddig közölt eredmények nem mentesek ellentmondásoktól. Hosszabb követési idő, nagyobb beteganyag, jobban specifikált paraméterek szükségesek az eredmények validálásához.

IRODALOM: 1. Archambeau, J. O., Pezner, R., Wasserman, T.: Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 31, 1171-1185. – 2. Bailldam, A. D.: Oncoplastic surgery of the breast. *Br. J. Surg.*, 2002, 89, 532-533. – 3. Barreau-Pouthaer, L., Lé, M. G., Rietjens, M. és mtsai: Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer*, 1992, 70, 1145-1151. – 4. Besznyák I., Svastics E.: Az emlő daganatai. In *Sebészeti Onkológia*. Szerk.: Besznyák, I. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1997, 388-399. old. – 5. Chawla, A. K., Kachnic, L. A., Taghian, A. G. és mtsai: Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 54, 520-526. – 6. Chu, F. C. H., Kaufmann, T. P., Dawson, G. A. és mtsai: Radiation therapy of cancer in prosthetically augmented or reconstructed breasts. *Radiology*, 1992, 185, 429-433. – 7. De Camara, D. L., Sheridan, J. M., Kammer, B. A.: Rupture and aging of silicone gel breast implants. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1993, 91, 828-834. – 8. Dershaw, D. D., Chaglassian, T. A.: Mammography after prosthesis placement for augmentation or reconstructive mammoplasty. *Radiology*, 1989, 170, 69-74. – 9. Elkund, G. W., Busby, R. C., Miller, S. H. és mtsai: Improved imaging of the augmented breast. *Am. J. Radiol.*, 1989, 151, 469-473. – 10. Evans, G. R., Schusterman, M. A., Kroll, S. S.: Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plastic. Reconstr. Surg.*, 1995, 96, 1111-1115. – 11. Fajardo, L. F., Brethong, M.: Vascular lesions following radiation. *Pathol. Ann.*, 1988, 23, 297-330. – 12. Fisher, B., Anderson, S.: Coservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World. J. Surg.*, 1994, 18, 63-69. – 13. Fodor J., Gulyás G., Polgár Cs. és mtsai: Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata. *Magy. Onkol.*, 2002, 46, 329-332. – 14. Fodor J., Polgár Cs., Németh Gy.: Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: az 1990-es évek eredményeinek elemzése. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 1551-1555. – 15. Fodor, J., Tóth, J., Gyenes, G.: Radioresponsiveness of locally advanced breast cancer. In *Radiotherapy in Developing Countries*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1987, 291-300. old. – 16. Forman, D. L., Chiu, J., Restifo, R. J. és mtsai: Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavorable results. *Ann. Plast. Surg.*, 1998, 40, 360-363. – 17. Forrai, G., Polgár, C., Zana, K. és mtsai: The role of STIR MRI sequence in the evaluation of the breast following conservative surgery and radiotherapy. *Neoplasma*, 2001, 48, 7-11. – 18. Gabriel, S. E., Woods, J. E., O'Fallon, M. W. és mtsai: Complication leading to surgery after breast implantation. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 677-682. – 19. Gilles R., Guinebretiere, J. M., Shapeero, L. G. és mtsai: Assessment of breast cancer recurrence with contrastenhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology*, 1993, 188, 473-478. – 20. Guenther, J., Tokita, K., Giuliano, A.: Breast-conserving surgery an radiation after augmentation mammoplasty. *Cancer*, 1994, 73, 2613-2618. – 21. Gulyás G.: Emlőhelyreállító műtétek – onkológiai helyreállító plasztikai sebészet. In *Az emlőrák aktuális kérdései*. Szerk.: Tóth J., Péter I. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2002, 187-199. old. – 22. Gulyás G.: Az emlődaganatok műtéteinek plasztikai sebészeti vonatkozásai. Emlőhelyreállító műtétek saját szövetek felhasználásával. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 123-127. – 23. Halpern, J., McNeese, M. D., Kroll, S. S., Ellenbroek, N.: Irradiation of prosthetically augmented breasts. A retrospective study on toxicity and cosmetic results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990, 18, 189-191. – 24. Handel, N., Lewinsky, B., Jensen, J. A. és mtsai: Breast conservation therapy after augmentation mammoplasty. Is it appropriate? *Plast. Reconstr. Surg.*, 1996, 98, 1216-1224. – 25. Handel, N., Silverstein, M. J., Gamagami, P. és mtsai: Factors affecting mammographic visualization of the breast after augmentation mammoplasty. *JAMA*, 1992, 268, 1913-1917. – 26.

Hartrampf, C. R., Bennett, G. K.: Autogenous tissue reconstruction in mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Ann. Surg.*, 1987, 205, 508-519. – 27. Heywang-Köbrunner, S. H., Schlegel, A., Beck, R. és mtsai: Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, 1993, 17, 891-900. – 28. Hofman, J. P., Kusiak, J., Borass, M. és mtsai: Risk factors for immediate prosthetic postmastectomy reconstruction. *Am. Surg.*, 1991, 57, 514-522. – 29. Hunt, J. K., Baldwin, B. J., Strom, E. A. és mtsai: Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Ann. Surg. Oncol.*, 1997, 4, 377-384. – 30. Klein, E. E., Kuske, R. R.: Changes in photon dose distribution due to breast prostheses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, 25, 541-549. – 31. Kraemer, O., Andersen, M., Siim, E.: Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus non irradiated women after mastectomy. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 1996, 30, 201-206. – 32. Kroll, S. S., Schusterman, M. A., Reece, G. P. és mtsai: Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1994, 93, 460-469. – 33. Krueger, E. A., Wilkins, E. G., Strawderman, M. és mtsai: Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, 49, 713-721. – 34. Kuske, R. R., Schuster, R. H., Klein, E. és mtsai: Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 21, 339-346. – 35. Mark, R. J., Zimmerman, R. P., Greif, J. M.: Capsular contracture after lumpectomy and radiation therapy in patients who have undergone uncomplicated bilateral augmentation mammoplasty. *Radiology*, 1996, 200, 621-625. – 36. – McGinley, P. H., Powell, W. R., Bodtwick, J.: Dosimetry of a silicone breast prosthesis. *Radiology*, 1980, 135, 223-224. – 37. McGrath, M. H., Burkhardt, B. R.: The safety and efficacy of breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1984, 74, 550-560. – 38. Moulds, J. E. C., Berg, C. D.: Radiation therapy and breast reconstruction. *Radiat. Oncol. Invest.*, 1998, 6, 81-89. – 39. Noone, R. B., Frazier, T. G., Noone, G. C.: Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1994, 93, 96-106. – 40. Olenius, M., Jurell, G.: Breast reconstruction using tissue expansion. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 1992, 26, 83-90. – 41. Polgár, C., Fodor, J., Major, T. és mtsai: Radiotherapy confined to the tumour bed following breast conserving surgery. Current status, controversies, and future prospects. *Strahlenther. Onkol.*, 2002. In press. – 42. Polgár C., Forrai G., Szabó É. és mtsai: Posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások radiológiai követése emlőmegettartó műtét után: az emlő MR-vizsgálatának értéke. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 2619-2625. – 43. Ramon, Y., Ullman, Y., Moscona, R. és mtsai: Aesthetic results and patient satisfaction with immediate breast reconstruction using tissue expansion: A follow-up study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1997, 99, 686-691. – 44. Recht, A., Edge, S. B., Solin, L. J. és mtsai: Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 1539-1569. 45. Rosato, R. M., Dowden, R. V.: Radiation therapy as a cause of capsular contracture.

Ann. Plast. Surg. 1994, 32, 342-345. – 46. Ross, A. C., Rusnak, C. H., Hill, M. K. és mtsai: An analysis of breast cancer surgery after free transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap reconstruction. *Am. J. Surg.*, 2000, 179, 412-416. – 47. Ryu, J., Yahalom, J., Shank, B. és mtsai: Radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in early or recurrent breast cancer. *Cancer*, 1990, 66, 844-847. – 48. Salvin, S. A., Love, S. M., Goldwyn, R. M.: Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1994, 93, 1191-1195. – 49. Sauer, R., Schauer, A., Rauschecker, H. F. és mtsai: Breast preservation versus mastectomy in early breast cancer – 1991 update of the GBSG 1 – protocol and prognostic factors. *Strahlenther. Onkol.*, 1992, 168, 191-202. – 50. Sauer, R., Schulz, K. D., Hellriegel, K. P.: Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. *Strahlenther. Onkol.*, 2001, 177, 1-9. – 51. Schuster, R. H., Kuske, R. R., Young, V. L. és mtsai: Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for breast cancer: cosmesis, complications, and tumor control. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1992, 90, 445-452. – 52. Silverstein, M. J., Handel, N., Gamagami, P.: The effect of silicone-gel-filled implants on mammography. *Cancer*, 1991, 68, 1159-1163. – 53. Silverstein, M. J., Handel, N., Gamagami, P. és mtsai: Breast cancer diagnosis and prognosis in women following augmentation with silicon gel-filled prostheses. *Eur. J. Cancer*, 1992, 28, 635-640. – 54. Spear, S. L., Baker, J. L.: Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plastic. Reconstr. Surg.*, 1995, 96, 1119-1124. – 55. Spear, S. L., Majidian, A.: Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants: a retrospective review of 171 consecutive breast reconstruction from 1989 to 1996. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1998, 101, 53-63. – 56. Spear, S. L., Slack, C., Howard, M. A.: Postmastectomy reconstruction of the previously augmented breast: diagnosis, staging, methodology, and outcome. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 107, 1167-1176. – 57. Stabile, R. J., Santoro, E., Displatro, F. és mtsai: Reconstructive breast surgery following mastectomy and adjunctive radiation therapy. *Cancer*, 1980, 45, 2738-2743. – 58. Styblo, T. M., Lewis, M. M., Carlson, G. W. és mtsai: Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann. Surg. Oncol.*, 1996, 3, 375-380. – 59. Victor, S. J., Brown, D. M., Horwitz, E. M. és mtsai: Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma. *Cancer*, 1998, 82, 1303-1309. – 60. Weinreb, J. C., Newstead, G.: MR imaging of the breast. *Radiology*, 1995, 196, 593-610. – 61. Williams, K. J., Bostwick, III J., Bried, J. T. és mtsai: TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann. Surg.*, 1995, 221, 756-766. – 62. Zimmerman, R. P., Mark, R. J., Kim, A. I. és mtsai: Radiation tolerance of transverse rectus abdominis myocutaneous-free flaps used immediate breast reconstruction. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1998, 21, 381-385.

(Fodor János dr., Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. 1122
e-mail: fodor@oncol.hu)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



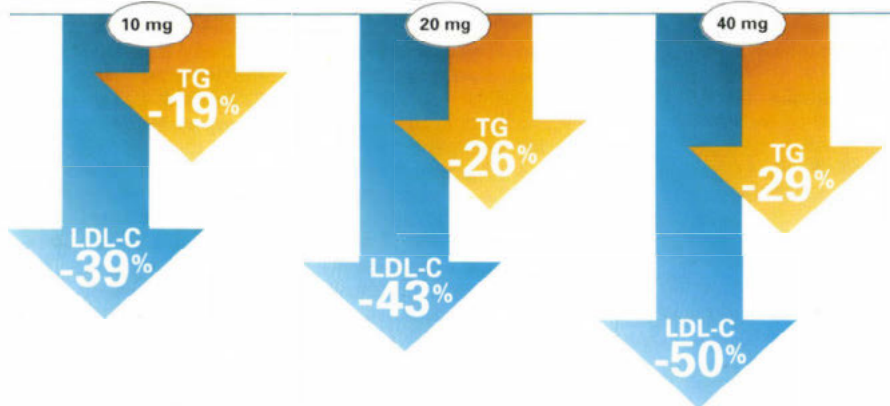
SORTIS®

atorvastatin calcium

tablets

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE³

A teljes dózistartományban erélyes hatás
a lipid paraméterekre²



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket¹

Rövidített alkalmazási előírás
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletták

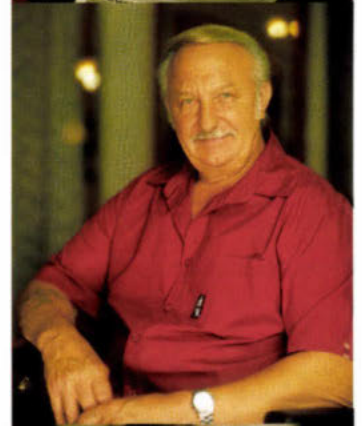
ATC: C10AA05

Hatanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként. **Javallatok:** A diéta kiegészítéseként az emelkedett össz-koleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (Fredrickson szerinti IIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Ellenjavallatok:** familiáris hypercholesterinaemiás betegek éssz-koleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlerzékeltség; aktív májbetegség vagy a szérumsztranszaminázok tisztázatlan emelkedése a normális érték háromszorosára fölé; myopathia; terheség, szoptatás; fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára. **Adagolás:** Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdődózis napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelési célja és a beteg nagysága alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközönként a klinikai képek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül lehet venni. Beszűkült vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűrhető, a mellékhatások többsége enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %) székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émélygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumsztranszamináz emelkedést (jobb, mint a normális érték felső határának 3-szorosát) Sortissal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A szérum kreatininfoszfokináz (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortissal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységerőli vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicin is, az azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttese növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. a myoglobinuria következményeként -veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjában a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós próbákat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szövődménymentes myopátiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopátiát lehet kórosítani, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén elendíteni kell a CPK-aktivitást a vérben. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határának 10-szerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terheség és szoptatás alatt.

Megjegyzés: csak vérnyere adható ki.
Comagolás: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletták.
További információ: ld. Részletes Alkalmazási előírás.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/4101



Pfizer Kft.
Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület •
1123 Budapest, Hungary • 1384
Budapest, Pf. 735

1. Data on File, Pfizer Inc., New York, NY. Treat to Target study (a kiindulási LDL-C átlag: 5,3 mmol/l).
2. Pooled results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.
Nawrocki JW, Weisz SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 50% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:673-682.
Schrott H, Ferencsik AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 1998;3:119-124.
3. IMS National Prescription Audit; May 2001.

Lipidszintcsökkentő terápia 2-es típusú diabetes mellitusban

Pados Gyula dr. és Audikovszky Mária dr.

Fővárosi Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászat, Önálló Lipid Részleg
(vezető: Pados Gyula dr.)

Diabeteses dyslipidaemiára elsősorban a hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-koleszterin-szint, emelkedett small dense LDL-koncentráció, az atherogén dyslipidaemia jellemző. A 2-es típusú diabeteses esetek mintegy $\frac{2}{3}$ részében fordul elő dyslipidaemia. Kezelésében alapvető a diabetes kontrollja, a telített zsírsavak fogyasztásának csökkentése, pótlása egyszerűen telítetlen zsírsavakkal vagy komplex szénhidrátokkal. Újabb vizsgálatok alapján a diabestet ugyanolyan nagy kockázatnak tekintik, mint az ischaemiás szívbetegséget, és ezért a diabeteses dyslipidaemiát is ugyanolyan agresszíven kell kezelni. A leegyszerűsített irányelvek szerint diéta után 5,2 mmol/l feletti koleszterinszint esetén antilipaemiás gyógyszert, statint kell adnunk, a primer terápiás cél a 2,6 mmol/l-es LDL-koleszterin-szint elérésére. Kombinált, II/b típusú hyperlipoproteinaemiában is statin az első választandó szer, fibrát terápia csak normális LDL-koleszterin-szint (< 3,4 mmol/l) esetén jön szóba, ha a HDL-koleszterin-szint is alacsony. Fibráttal kezdjük a terápiát izolált hypertriglyceridaemiában (> 2,3 mmol/l) és V. típusú hyperlipoproteinaemiában. Az irányelvek alapján sokkal több cukorbetegnek kellene antilipaemiás gyógyszerekkel kezelni az eddigieknél.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, dyslipidaemia, kezelési irányelvek

Lipid – lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic dyslipidemia is mainly characterised by hypertriglyceridaemia, low HDL-cholesterol level, an increased small dense HDL concentration, i. e. by atherogenic dyslipidemia. Dyslipidaemia occurs in some two third of the type 2 diabetes cases. In the treatment of dyslipidaemia it is essential to control the diabetes, to reduce the intake of saturated fat and supplement it with monounsaturated fatty acid or complex carbohydrates. Based on the latest studies diabetes is considered the same risk as coronary heart disease and, therefore, diabetic dyslipidaemia should be treated in the same aggressive way. According to the simplified guidelines, after the diet – above 5,2 mmol/l cholesterol level – antilipaemic drugs, i. e. statin should be administered in order to achieve the primary goal of the therapy, namely the 2,6 mmol/l LDL-cholesterol level. In patients with combined II/b type hyperlipoproteinaemia statins are the drugs of first choice, fibric acid derivatives being only considered in case of normal LDL-cholesterol level (< 3,4 mmol/l), if the HDL-cholesterol level is also low. Fibrate therapy is the first choice in the isolated hypertriglyceridaemia (> 2,3 mmol/l) as well as in type V. hyperlipoproteinaemia. On the basis of the guidelines far more patients with diabetes should be treated with lipid lowering therapy than before.

Key words: diabetes, dyslipidaemia, guidelines of treatment

Kevés olyan változás zajlott az anyagcsere-betegségek területén, mint aminek az elmúlt évtizedben és napjainkban is tanúi vagyunk a diabetes körül. Talán legjelentősebb az a felismerés, amit *Haffner és mtsai.* hét éves prospektív vizsgálatukban bizonyítottak, hogy a 2-es típusú diabetes jelenléte hasonló jövőbeli coronariakockázatot jelent, mint egy nem cukorbetegben lezajlott szívizominfarktus (8). Ismert, hogy a cukorbetegnek vezető halál oka az ischaemiás szívbetegség, az ISZB által okozott halálozás 2–4-szer nagyobb, mint a populációban. Emellett kiderült,

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: Ch = koleszterin; IGT = csökkent glukóztolerancia; IFG = éhomi vércukor 6,1 és 6,9 mmol/l között

hogy a cukorbetegnek tünete szegény infarktusa nehezen ismerhető fel, ezért az otthoni halálozás is magasabb, így sokszor elkésett a szekunder prevenció. A másik probléma, hogy míg a zsírbevitel csökkentésére alapított prevenció programok populációs szinten hoztak eredményeket a hypercholesterinaemia csökkentésében, a 2-es típusú diabetes 80%-ában előforduló túlsúly, obesitas aránya nem csökkent, hanem folyamatosan nőtt, így a következő évtizedben a diabetes incidenciájának fokozódására számíthatunk.

Kedvező fejlemény viszont, hogy egymás után jelennek meg vizsgálati eredmények, melyek bizonyították, hogy a diabetes incidenciája, a normoglykaemiás, ill. IGT állapotból kialakuló diabetes gyakorisága csökkenthető életmód-változtatással (Finnish Study), metforminnal (DPP), acarbose-zal (STOP-

NIDDM), troglitazonnal (TRIPOD), ramiprilrel (HOPE), losartannal (LIFE), orlistattal (XENDOS) (3–6, 18, 22, 24), melyeknek a diabetes prevenciójában, késleltetésében lehet jelentősebb szerepük.

A diabetes kockáztnövelő hatását mérlegelve arra a következtetésre jutottak, hogy ebben nem annyira a hyperglykaemia, hanem a menetrendszerűen társuló rizikófaktorok, a hipertónia és dyslipidaemia játszanak nagyobb szerepet. Az intervenciós vizsgálatok azt bizonyították, hogy 2-es típusú diabetesben a vércukorszint beállítása a microvascularis szövödmények lényeges csökkentéséhez vezetett, de a macrovascularis szövödmények, pl. myocardialis infarctus incidenciája esetében ezt nem sikerült egyértelműen bizonyítani. Az UKPDS vizsgálatban (23) a hipertónia szoros beállítása felülmúlta a vércukor-beállítással elért eredményeket a macrovascularis szövödmények tekintetében, de nagyobb mértékű csökkenéshez pl. a myocardialis infarctus vonatkozásában valószínűleg a dyslipidaemia befolyásolásra lett volna szükség.

A dyslipidaemia kezelésének az ischaemiás szívbetegség előfordulási gyakoriságát csökkentő hatásáról ugyanis számos nagy intervenciós vizsgálatban már meggyőződhettünk, olyanokban is, amelyekben cukorbeteg is részt vettek. Elsősorban statinokkal végzett négy olyan – mérföldkőnek is tekinthető – vizsgálatot kell említeni, mint a 4S, LIPID, WOSCOP és a HPS (10, 16, 17, 20), amelyekben a cardiovascularis és az ösztörtalitás is csökkent. Ezek mellett jelentős bizonyítékokat szolgáltatott a cardiovascularis mortalitás csökkentésére statinokkal a CARE, AFCAPS/TexCAPS, LIPS és fibrátokkal a Helsinki Heart Study és a VA-HIT és részben a BIP vizsgálat adatai, de az ösztörtalitás nem csökkent. Emellett az ún. regressziós vizsgálatokban a coronariasclerosis progressziójának lassulását, sőt az esetek 30%-ában a regressziót is sikerült kimutatni.

Sajnos cukorbetegben még nem állnak rendelkezésre a cardiovascularis és az ösztörtalitás változásait felmérő intervenciós vizsgálatok eredményei, ezért az ismert lipidvizsgálatok post hoc analízisével próbálták a diabetesre vonatkozó adatokat szerezni. A Scandinavian Simvastatin Survival Study-ba bevont 202 cukorbetegben 55%-kal csökkent az ISZB, a súlyos coronariaesemények száma a placebo csoporthoz képest (13). Az ADA és WHO által bevezetett IFG kategória (éhomiai vércukor 6,1 és 6,9 mmol/l között) apropóján utólag elvégezték a 4S ilyen irányú analízisét is, és azt találták, hogy a 678 IFG-s beteg körében 56%-kal csökkent a coronaria betegség okozta mortalitás és 40%-kal a nagy coronariaesemények száma simvastatin hatására. A CARE vizsgálatban részt vevő 586 cukorbeteg esetén pedig 25%-kal csökkent a coronariaesemények ($p < 0,05$), a VA-HIT vizsgálat alcsoportjában pedig a relatív kockázat 25%-kal. A LIPID, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOP, Helsinki Heart Study vizsgálatok diabetes alcsoportjában hasonló tendenciák ugyan megmutatkoztak, de nem voltak szignifikáns mértékűek.

A nemrég befejezett, több mint 20 000 beteg bevonásával lezajlott oxfordi HPS vizsgálatban közel 6000 cukorbeteg (közülük 3982 kimutatott corona-

riabetegség nélkül) is részt vett, és a diabetes alcsoportban is kimutatható volt, hogy simvastatin hatására szignifikánsan, mintegy $1/4$ -ével csökkent a coronariahalálozás, ill. a nonfatális infarktuszok száma a placeboval kezelt csoporthoz képest. Ez ráadásul független volt a betegek kiindulási koleszterinszintjétől, normocholesterniaemiában is jelen volt, ami megerősíti azt a tapasztalatot, hogy a statinoknak a koleszterinszint csökkentésén túl igen jelentős pleiotrop, antiatherogen hatásai is vannak, melyet a cukorbetegség antilipaemiás gyógyszeres kezelésének megválasztásánál szintén figyelembe kell venni.

Az úgynevezett regressziós vizsgálatok közül fibráttal van már olyan befejezett tanulmány, ami csak cukorbetegben zajlott. A DAIS vizsgálatban (19) 40%-kal sikerült csökkenteni a fokális coronarialesiók progresszióját.

Jelenleg számos olyan vizsgálat van statinokkal és fibrátokkal folyamatban, melyek szintén csak 2-es típusú cukorbetegben folynak (CARD, ASPEN, FIELD), vagy amelyekben jelentős számban vesznek részt cukorbeteg (ALLHAT, ASCOT, 4D). Ezek befejezéséig a cukorbeteg dyslipidaemiájának kezelési irányelveit a dyslipidaemiák általános kezelési ajánlásainak és a rendelkezésre álló – nagyrészt post hoc – analízisek adatainak figyelembevételével lehet megalkotni.

A diabetes dyslipidaemia a 2-es típusú diabetesben – ellentétben az 1-es típusal – legtöbbször primer hyperlipoproteinaemiát jelent. Ebben a dolgozatban csak a 2-es típusú diabetezzel kapcsolatos dyslipidaemiával foglalkozunk. Formáját illetően a Grundy által atherogen dyslipidaemiának nevezett állapotot lehetne rá jellemzőnek mondani, ami hypertriglyceridaemiát, alacsony HDL-koleszterinszintet, határérték (borderline) koleszterinszintet ($< 6,2$ mmol/l) és a small dense LDL-koleszterin-koncentráció megnövekedését, egyes kiegészítések szerint hyperapobetalipoproteinaemiát jelent. Diabetesben észlelhető gyakorisága miatt „diabeteses dyslipidaemiának” is nevezik, a diabetest pedig „cardiovascular disease”-nek (15).

Az atherogen dyslipidaemia komponensei közül a hypertriglyceridaemia ($> 2,3$ mmol/l) előfordulása a Framingham Study adatai szerint 19, ill. 17% volt férfiakban, ill. nőkben a nem cukorbeteg 9 ill. 8 %-ához képest. Az alacsony HDL-koleszterin-szintje pedig 21 és 25 versus 9 és 10%.

A small dense LDL-koleszterin-koncentráció emelkedésében az LDL B típus dominanciáját 40% mértékűnek találták diabetesben a populációs 20%-kal szemben. Hypertriglyceridaemia esetén már 1,7 mmol/l felett ugrásszerűen megnő a small dense LDL-koleszterin-molekulák aránya, akár 90%-ig is. Ugyanakkor diabetesben normotriglyceridaemia esetén is emelkedhet az LDL B típus. E small dense LDL-koleszterin-molekulák könnyen oxidálódnak, a scavenger receptoron keresztül direkt juthatnak az érfalba, közreműködve az atheroscleroticus laesio létrejöttében. Hozzá kell tenni még, hogy diabetesben a koleszterin-LDL-koleszterin eltérések aránya is jelentős. Igaz, hogy a felmérések szerint az emelkedett LDL-koleszterinszint nem gyakoribb, mint a

populációban, de tudni kell, hogy az újabban a normálérték 5,2 mmol/l-es felsőhatárának tekintett koleszterin szint feletti értékkel terhelt a populáció mintegy $\frac{2}{3}$ -a, és feltehetően az ezzel pozitív korrelációban levő LDL-koleszterin-szint aránya is magas.

Átlagos triglicerid- és HDL-koleszterin-szintek mellett az 5,2 mmol/l-es koleszterinszint kb. 3,4-es LDL-koleszterin-szintnek, 6,5 mmol/l-es pedig 4,1 mmol/l-nek felel meg. Hazánkban gyakorlatilag az LDL-koleszterint nem mérik, hanem a Friedewald képlet (LDL-koleszterin = összkoleszterin - HDL-koleszterin - triglicerid/2,2) alapján számítják 4,5 mmol/l-es triglicerid érték alatt. Kimutatták, hogy ezek a számított értékek 10%-on belüli eltéréseket mutathatnak a mért LDL-koleszterin-szintektől.

A small dense LDL-molekulák abszolút számát két úton lehet befolyásolni: az össz-LDL-Ch – általában statinokkal történő – kvantitatív csökkentésével, vagy az LDL összetételének kvalitatív, strukturális – inkább fibrátokkal, részben statinokkal történő – befolyásolásával.

A diabeteses dyslipidaemiáról tehát elmondhatjuk, hogy mintegy 20% előfordulási arányú hypertriglyceridaemia, 25%-os arányú alacsony HDL-Ch-szint, mintegy 30%-ra tehető 6,2 mmol/l feletti szérumszint és 40%-ra becsülhető emelkedett small dense LDL-Ch koncentráció jelenlétével számolhatunk. Számítások szerint a diabetesesek $\frac{1}{4}$ részében valamilyen dyslipidaemiás eltérés – a diabetes beállítása után is – kimutatható. Emellett nagyon fontos körülmény, hogy az atherogen dyslipidaemiával legtöbbször metabolikus szindróma keretében találkozhatunk.

A diabeteses dyslipidaemia egyéb jellemzői közé tartozik még a triglyceridben gazdag, kevesebb koleszterint felvenni képes HDL, a chylomicron és VLDL-remnantok felszaporodása, mint a postprandialis hyperlipaemia része.

A diabeteses dyslipidaemia kezelésének szükségessége az elmúlt évtizedben növekvő jelentőséget kapott. Az American Diabetes Association és az amerikai NCEP-ATP III programok, az American Heart Association, ill. a WHO illetékes szakbizottságai, az Európai Diabetes Társaság, hazánkban a Magyar Diabetes Társaság, ill. Metabolikus Munkabizottsága, a Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottsága, a Magyar Atherosclerosis Társaság állásfoglalásai kerültek előtérbe ezen a területen (1, 2, 7, 9, 11, 12, 20).

A kezelési irányelvek kialakítása – így diabeteses dyslipidaemiában is – összetett feladat.

Meg kell határozni:

1. a kockázati szinteket, célértékeket,
2. a kezelési prioritásokat,
3. a konkrét kezelési ajánlásokat,
4. a rendelkezésre álló javasolt gyógyszereket,
5. a gyakorlati tanácsokat a gyógyszerválasztás vonatkozásában.

Meg kell határozni továbbá a kockázati kategóriákat. Ebben két megközelítés lehetséges. Az egyik a laboratóriumi paraméterek értékei alapján kismért, közepes és nagyfokú kockázati kategóriákat állít fel, melyek másfelől a jó, ill. rossz anyagcserekontrollnak felelnek meg cukorbetegségben. Erre vonatkozóan az European NIDDM Policy Group által meghatáro-

1. táblázat: Szérumlipid kockázati határértékek diabetesben (Európai Diabetes Társaság)

	Kis kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
Összkoleszterin mmol/l	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
LDL-koleszterin mmol/l	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
HDL-koleszterin mmol/l	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Triglicerid mmol/l	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

zott kritériumokat, ill. azoknak a lipidparaméterekre vonatkozó adatait mutatjuk be az 1. táblázatban, melyeket a Belgyógyász Kollégium Diabetes Munkabizottsága is átvett (2). Ez már elég szigorú állásfoglalás volt arra vonatkozóan, hogy diabetesben a legkisebb cardiovascularis kockázat 4,8 mmol/l-es koleszterin- és 1,7 mmol/l trigliceridszint alatt várható, így bár az eredeti kategorizálás ezeket „blood lipid control assessment levels”-nek jelölte, úgy is értelmezhető, hogy ezek a kezelés célértékei. A másik megközelítés, hogy a klinikai állapot és a rizikóstatus szerint alakítjuk ki a kockázati kategóriákat. Itt az a lényeges változás történt, hogy a lipidológiában az NCEP és ennek nyomán a Magyar Atherosclerosis Társaság is a diabest az ischaemiás szívbetegség ekvivalenseként a high risk kategóriába emelte, a diabetológiában pedig olyan kezelési célértékeket és határértékeket állított fel cukorbetegség esetére, mint ischaemiás szívbetegség esetén. Ez megfelel a már említett Haffner vizsgálatból adódó konzekvenciának, hogy a cukorbeteg lipideltéréseit olyan szigorúan kell kezelni, mint egy infarktuson átesett betegét. Sőt, az amerikai 2000-es és 2002-es ajánlás a high risk kategóriát még tovább szigorította, még szélesebb körre terjesztette ki, mindazon cukorbetegre, akiknek LDL-Ch-szintje a 3,4-et meghaladta (kb. 5,2 mmol/l-es Ch-szint), az európai 4,0 mmol/l-es LDL-Ch-szinttel (kb. 6,0 mmol/l-es) szemben (2. táblázat).

2. táblázat: Lipidparaméterek szerinti kockázati kategóriák 2-es típusú diabetesben (ADA 2000–2002)

Kockázati kategóriák	LDL-koleszt. (mmol/l)	HDL-koleszt. (mmol/l)	Triglicerid (mmol/l)
Nagy kockázat	> 3,4	< 0,9	> 4,5
Közepes kockázat	2,6–3,4	0,9–1,16	2,3–4,5
Kis kockázat	< 2,6	> 1,16	< 2,3

ADA = Amerikai Diabetes Társaság

Mielőtt a konkrét kezelési ajánlásokra rátérnénk, foglalkozni kell a kezelési prioritásokkal. A jelenleg rendelkezésre álló intervenciós vizsgálatok eredményei alapján egyértelmű az az állásfoglalás, hogy diabetesben is elsőrendűen fontos az LDL-Ch-szint csökkentése. A bevezetőben említett nagy lipidvizsgálatokban derült ki, hogy a cardiovascularis és össz-mortalitás együttes csökkentése elsősorban az LDL-Ch-szint befolyásolásával volt elérhető. A triglicerid- és a HDL-koleszterin-szint – fibrátokkal történő – befolyásolása nem hozott össz-mortalitást csökkentő egyértelmű eredményt, csak a cardiovascularis mortalitást csökkentette (Helsinki Heart Study, VA-HIT), részben valamelyik alcsoportban (BIP).

3. táblázat: Kezelési irányelvek az LDL-koleszterin-szint alapján (ADA 2002)

	Diéta		Gyógyszeres kezelés	
	a kezelés kezdete	LDL-célérték	a kezelés kezdete	LDL-érték
ISZB, perifériás vagy carotis atherosclerosis	≥ 2,6	< 2,6	2,6	< 2,6
ISZB, perifériás vagy carotis atherosclerosis nélkül	≥ 2,6	< 2,6	3,4*	< 2,6

* = 2,6 – 3,4 mmol/l között megfontolható

Ugyanakkor az említett statinvizsgálatokban (4S, CARE, HPS) a diabeteses alcsoportban is kimutatták a cardiovascularis halálzásnak az LDL-Ch-szint csökkentésének segítségével bekövetkező mérséklődését.

A második elérendő cél diabetesben az ADA 2002-es állásfoglalása szerint is a HDL-Ch-szint emelése, annak fibrátokkal vagy nikotinsavval történő befolyásolása, a harmadik pedig a trigliceridszint csökkentése a glikaemia kontrolljával, fibrátszarmazékokkal, esetleg a statin dózisának emelésével.

A következőkben kellene megfogalmazni a konkrét kezelési irányelveket. A gyógyszeres kezelés nem választható el a diabetes észlelésekor indítandó étrendi kezeléstől, életmódváltató programtól. Az ADA állásfoglalása ezt is meghatározza. Erre vonatkozóan két dologra kell kitérni. Az egyik, hogy az állásfoglalás a diabetes kategóriára vonatkozik, de véleményem szerint bizonyos fokig értelmezhető a károsodott glukozreguláció (az IFG, IGT) állapotaira is. Az utóbbiról kimutatták, hogy a manifeszt diabeteshez hasonlóan növeli a macrovascularis kockázatot. Az amerikai NCEP ATP III ajánlásban a metabolikus szindróma lehetséges komponensei közé nem csak a manifeszt diabetes, hanem már a 6,1 mmol/l feletti éhomi vércukorszinttel járó állapotokat is besorolták. A másik megjegyzés, hogy a diéta vezérfonala továbbra is a telített zsírsavfogyasztás csökkentése marad, de Reaven 2000-es ajánlása alapján (14) azokat nem szénhidrátokra, hanem egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírsavakra kellene cserélni. Az alacsony zsír/magas szénhidrátartalmú étrend ugyanis a szénhidrátbevitelre bekövetkező inzulinakciók révén nem csökkenti, hanem növelheti a hyperinsulinismust, a vércukorszintet, stimulálja a VLDL-triglicerid szintézisét, emelheti a small dense LDL-Ch-koncentrációt, és csökkentheti a HDL-Ch-szintet. Más adatok nem igazolják ezt. Mindenesetre az ADA ajánlásában ez olyan formában megjelenik, hogy a korábbi telített zsír/szénhidrát váltástól eltérően a telített zsírsavakat vagy szénhidrátokra, vagy egyszerűen telítetlen zsírsavakra javasolják cserélni, azzal a megjegyzéssel, hogy az egyszerűen telítetlen zsírsavaknak ugyan jobbnak tűnik a metabolikus hatásuk, de nem zárható ki a zsírbevitel testtömegnövelő hatása.

A 3. táblázatban együtt szerepelnek a diétás és gyógyszeres kezelési irányelvek. Ischaemiás szívbetegségben, atherosclerosisban szenvedő cukorbetegben diéta után már 2,6 mmol/l-es LDL-Ch-szint felett antilipaemiás gyógyszert kell adni (ez kb. 4,5 mmol/l-es Ch-szintnek felel meg), míg ilyen betegségek nélkül diabetesben obligátan csak 3,4 mmol/l-es LDL-Ch-szint (5,2 mmol/l-es Ch) felett. Azzal a megjegyzéssel, hogy a 2,6 és 3,4 mmol/l közötti

4. táblázat: Egyszerűsített kezelési irányelvek a Magyar Arteriosclerosis Társaság ajánlása alapján

Kockázati kategória	Gyógyszeres kezelés ajánlott diétás kezelés után, ha	
	Ch ^x mmol/l	LDL-Ch ^x mmol/l
I. ISZB, atherosclerosis, diabetes, rizikó > 20%/10 év	> 5,2	> 3,4
II. 2 v. több RF és Rizikó < 10 ill. 20%/10 év	> 6,5	> 4,1
III. 0 – 1 RF	> 7,8	> 4,9

* = a megadott obligát értékeknél egyénileg alacsonyabb érték is mérlegelhető mindhárom kategóriában

LDL-Ch-tartományban fakultatív módon megfontolásra kerülhet statin, de – alacsony HDL-Ch-szint esetén – akár fibrát adása is.

A kezelés irányelvei általában elég bonyolultak a gyakorlat számára, igyekezni kell leegyszerűsíteni őket. Ebből a megfontolásból mutatja be a 4. táblázat, a Magyar Arteriosclerosis Társaság ajánlása alapján leegyszerűsített, az LDL-Ch-szint mellett a szérumkoleszterin-szintet is megjelölő kezelési irányelveket, melyek szerint a diabetes az ISZB-vel és ekvivalenseivel és a metabolikus szindrómával együtt a legmagasabb, az I. rizikó kategóriában helyezkedik el. Ezen ajánlásból az következik, hogy diabetesben a diétás kezelés után gyógyszeres kezelést kell kezdeni, ha a Ch-szint 5,2 (vagy az LDL-Ch-szint 3,4) mmol/l felett maradt. Egyéni mérlegelés alapján gyógyszeres kezelés indítható már 4,5 és 5,2 mmol/l között is.

A kezelési ajánlások az LDL-Ch prioritása miatt általában Ch- (vagy LDL-Ch-) centrikusak, de a gyakorlatban igen fontos, hogy szekunder terápiás céllé a lehetséges hypertriglyceridaemiát, alacsony HDL-Ch-szintet és általában a metabolikus szindrómát is kezeljük diabetesben. Ezért a dyslipidaemiák Fredrickson szerinti tipizálásának nyomvonalán maradvá a Belgyógyász Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottságában kidolgozott ajánlásunkat javasoljuk a következőképpen:

Amennyiben a Ch- és/vagy trigliceridszintek nem csökkennek kellő mértékben, gyógyszeres kezelés javasolt:

– II/a típusú hyperlipoproteinaemiában, azaz ha az összkoleszterinszint > 5,2 és a trigliceridszint < 2,3 mmol/l, statin adása indokolt.

– IV. típusú hyperlipoproteinaemiában, azaz ha a trigliceridszint 2,3–4,5 mmol/l között van és az összkoleszterinszint normális (< 5,2 mmol/l), fibrátkezelést kezdünk.

– II/b típusú hyperlipoproteinaemiában, azaz ha az összkoleszterinszint > 5,2 mmol/l, a trigliceridszint 2,3–4,5 mmol/l között van, a statinok az első választandó szerek.

(Kivétel: ha II/b típusban az LDL-Ch-szint normális (< 3,4 mmol/l) – hozzáátve, ha egyúttal a HDL-Ch-szint 1 mmol/l alatt van – akkor fibráttal kezdhetjük a kezelést.)

Ha II/b típusban statinkezelés során a Ch-szint normalizálódik, de a triglicerid szint még magas, akkor a statinkezelés óvatosan fibrátterápiával egészíthető ki. (Óvatosság szükséges a ritkán előforduló myopathia/rhabdomyolysis mellékhatást illetően, a CPK kontrolljával. A kombinált kezelést tehát jelenleg úgy értelmezzük, hogy statinterápia indítása után kerülhet sor fibráttal történő kiegészítésre.)

– V. típusú hyperlipoproteinaemiában a triglyceridszint > 5 mmol/l, a savó lipaemiás, fibrátot kell adni, szükség esetén nikotinsavval kiegészítve, elsősorban a pancreatitis megelőzésére.

Magyarországon négy statin van forgalomban, az atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin. Mindegyikkel – megfelelő dózis alkalmazásával – megközelíthetők vagy elérhetők a célértékek. Hatás-erősség szempontjából a koleszterinszintet illetően mg-ekvivalens mennyiségben az atorvastatin a legerősebb, 10 mg Sortis, 20 mg simvastatinnal (Zocor) és 40 mg fluvastatinnal (Lescol) van egyensúlyban. Az atorvastatin a trigliceridszintre is jelentősen hat, viszont a HDL-Ch-szintre kevésbé. A jelentős hatékonyságú simvastatin választása mellett a mérföldkönek tekinthető evidence based vizsgálatok is szólnak (4S, HPS). A fluvastatin szintén mindhárom lipidparaméterre hat, és a többitől eltérő katabolizmusa révén a legbiztonságosabb statin. Az egyetlen statin, mellyel még nem fordult elő mellékhatásként fatális rhabdomyolysis, a cerivastatin betiltása kapcsán történt felülvizsgálatok szerint. E mellékhatások vesebetegekben, idősokban, nagy dózis esetén és kombinált kezelés során könnyebben kialakulhatnak. Így a fluvastatin pl. diabéteses nephropathiában is előtérbe kerülhet.

A fibrátok közül a gemfibrozil (Innogem) végeztek eredményes vizsgálatokat a Helsinki Heart Study és a VA-HIT keretében, de a Lipobay story kapcsán kissé kompromittálódott, így kombinált terápiára nem javasolt. Hazánkban elsősorban a 3. generációs fibrátok, a ciprofibrát (Lipantor) és a mikronizált fenofibrát (Lipidil) került előtérbe. Biztonságossági szempontból a ciprofibrát az, amivel még nem írtak le rhabdomyolysist, így kombinált terápiára is javasolható.

V. típusú hyperlipoproteinaemiában a fibrátterápia az első választandó szer, szükség esetén a nikotinsavszármazék acipimoxszal (Olbetam) kombinálva.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy a diabéteses dyslipidaemia kezelési irányelvei nem nagyon különböznek a szigorú általános lipidológiai irányelvektől, ezek gyakorlati megvalósításától azonban még messze vagyunk, hisz jóval kevesebb cukorbeteg kap antilipidaemiás kezelést, mint amennyinek a kezelési irányelvek alapján kellene.

ni levél. A diabétes mellitus kóriszmézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. Diabetologia Hungarica., 2000, X, 49-67. – 3. Buchman, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K. és mtsai: Prevention of type 2 diabetes: the role of pancreatic B-cell rest. (Submitted for publication) – 4. Chiasson, J. L., Gomis, R., Hanefeld, M. és mtsai: The STOPNIDDM Trial: an international study on the effect of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data: Study to Prevent Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care., 1998, 21, 1720-1725. – 5. Dahlof, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E. és mtsai: For the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet., 2002, 359, 995-1003. – 6. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 393-403. – 7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA., 2001, 285, 2486-2497. – 8. Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T. és mtsai: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 229-234. – 9. Haffner, S. M.: Management of dyslipidaemia in adults with diabetes (Technical Review). Diabetes Care., 1998, 21, 160-178. – 10. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet., 2002, 360, 7-21. – 11. Magyar Arteriosclerosis Társaság: Összefoglalás a hyperlipoproteinaemiák kezelési irányelveiről. Current Atherosclerosis Reports., 2002, 1, 242-245. – 12. Paragh Gy.: Diabéteses dyslipidaemia kezelése (előadás). MDT Metabolikus Munkacsoport Konferenciája, 2002. 10. 23. Miskolc – Lillafüred. – 13. Pyörälä, K., Pederson, T. R., Kjekshus, J. és mtsai: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care., 1997, 20, 614-620. – 14. Reaven, G. M.: Diet and Syndrome X. Current Atherosclerosis Reports., 2000, 2, 503-507. – 15. Grundy, S. M.: Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation., 1999, 100, 1134-1146. – 16. Scandinavian Simvastatin Survival Study group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet., 1994, 344, 1383-1389. – 17. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., (for the West Scotland Coronary Prevention Study group) és mtsai: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterinaemia. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1301-1307. – 18. Sjöström, L., Torgerson, J. S., Hauptman, J. és mtsai: Xenos: A Landmark Study. 9th ICO - Sao Paolo., 2002. – 19. Steiner, G., for the DAIS Project Group: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. Diabetologia., 1996, 39, 1655-1661. – 20. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care., 1997, 20, 1183-1202. – 21. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1349-1357. – 22. Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G. és mtsai: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1343-1350. – 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet., 1998, 352, 837-853. – 24. Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J. és mtsai: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med., 2000, 342, 145-153.

IRODALOM: 1. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes., 2002, 25, 74-77. – 2. Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabétes Munkabizottsága: Módszertá-

(Pados Gyula dr., Budapest, Tétényi út 12-16. 1115)

sanofi~synthelabo

Lipanol®

ciprofibrát 100 mg-os kapszula naponta 1x

HDL-
koleszterin
+23%

LDL-
koleszterin
-33%

Kicsi sűrű
LDL
-31%

Triglicerid
-46%

Fibrinogén
-23%



A GYŐZTES VÁLASZTÁS!

Sanofi-Synthelabo Rt.

1045 Budapest, Tó u. 1-5. További információ tel.: 370-0805

Törekvéseink az ösztrogénterápia optimalizálására Turner-szindrómában

Ságodi László dr. és Sólyom Enikő dr.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermekegészségügyi Központ,
III. Csecsemő és Gyermekosztály, Miskolc (osztályvezető: főorvos: Sólyom Enikő dr.)

Bevezetés és célkitűzés: A szerzők a végmagasság-közeli testmagasságot elért Turner-szindrómás betegek adatainak retrospektív elemzése és a multicentrikus tanulmányok eredményei alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a pubertás indukcióját individuálisan kell alkalmazni. Rámutattak arra, hogy korábban, a növekedés javítására adott ösztrogénkezelés nem javította a betegek végmagasságát. **Módszer:** A betegeket 3 csoportba osztották. Az 1. csoportba azok a betegek tartoztak, akiknél spontán lépett fel a pubertás és kezelésben nem részesültek (n = 10). A 2. csoportba tartoztak azok a betegek, akik oxandrolon- és ösztrogénkezelést kaptak (n = 18). A 3. csoportba a növekedési hormonnal kezelt betegek tartoztak. A növekedési hormonnal kezelt betegeknél az ösztrogénkezelés átlagosan $14,7 \pm 1,97$ éves korban kezdődött. **Eredmények:** A végmagasság vagy végmagassághoz közeli magasság az 1. csoportban $144,0 \pm 4,6$ cm, 2. csoportban $143,5 \pm 1,8$ cm, a 3. csoportban $154,2 \pm 7,0$ cm volt. A végmagasság a 2. csoportban nem volt nagyobb, mint azoknál a betegeknél, akiknél spontán lépett fel a pubertás (1. csoport). **Következtetés:** A növekedési hormonnal kezelt betegek individuális ösztrogénkezelése nemcsak a feminizációt biztosította, hanem a lehető legjobb végmagasságot is, komolyabb pszichés zavarok jelentkezése nélkül.

Kulcsszavak: Turner-szindróma, növekedési hormonkezelés, ösztrogénkezelés, ösztrogénterápia bevezetése

Optimizing estrogen treatment in Turner syndrome.

Introduction and Aim: Authors deduced from retrospective analysis of patients data with Turner syndrome, who reached near adult height and from results of many multicentre study, that induction of puberty should be designed individually. They show, that estrogen therapy used in their earlier practice for growth promoting did not improve final height of patients. **Methods:** The patients were assigned into three groups. The group 1. consisted of untreated patients, who had spontaneous puberty (n = 10). The group 2. consisted of patients, who received oxandrolone and estrogen (n = 18). The group 3. consisted of patients treated with growth hormone (n = 17). In those patients received growth hormone estrogen treatment was started at the age of $14,7 \pm 1,97$ years. **Results:** The final height or near adult height was $144,0 \pm 4,6$ cm, $143,5 \pm 1,8$ cm, and $154,2 \pm 7,0$ cm in group 1, 2 and 3 respectively. The final height was not greater in the group 2. compared to that found in patients who developed spontaneous puberty (group 1.). **Conclusion:** The individual estrogen therapy in patients treated with growth hormone allows feminization, as well as the best adult height, without the occurrence of the more serious mental disturbances.

Key words: Turner syndrome, growth hormone therapy, oestrogen treatment, initiation of oestrogen therapy

A Turner-szindróma két fő tünete az alacsony termet és a petefészkek-elégtelenség. A Turner-szindrómás serdülők kb. 85%-ánál jelen van a petefészkek-elégtelenség, melynek következtében a spontán pubertás elmarad (28). A Turner-szindrómás betegek többségében születéskor megfelelő számú oocytá van még ahhoz, hogy elegendő maradjon tizenéves korig a spontán pubertás fellépéséhez. Ritka esetben fertilitás is előfordul. A maradék folliculusokkal rendelkező betegeknél a pubertást egy rövid ideig tartó fertilitási időszak követheti, de hamarosan fellép a korai menopausa. Így a szexuáliszteroid hormonok pótlása gyakorlatilag valamennyi betegnél szükségessé válik élete során. Az ösztrogén közvetlenül a csontéresi zónára való hatásával, valamint a növekedési hormon szekréció fokozásával segíti a lineáris növekedést (bifázisos hatás), de a csontéresi lemezek

fúziója által a növekedési folyamat gyors befejezését okozza (26, 27). Az ösztrogénterápia időzítése erősen befolyásolja a testmagasság alakulását.

Ma már elfogadott álláspont, hogy ösztrogén adását a pubertás indukciójára kell korlátozni és nem a magasság javítására. Az ösztrogén feminizáló hatása dóziszfüggő, így a nagyon alacsony dózisok viszonylag hatástalanok.

A Turner-szindrómás leányok pubertásának optimális indukcióját több tényező befolyásolja. Figyelembe kell venni a növekedést, a várható végmagasságot, a pszichés tényezőket, a csont mineralizációját. Az indukció optimalizálásával elérhető, hogy megmaradjon a növekedést javító kezelés haszna.

A végmagasság retrospektív értékelésével világosá vált, hogy a felnőttkori magasság növelésében elért eredmények összefüggnek az ösztrogénkezelés-

sel. A multicentrikus vizsgálatok eredményeinek és saját tapasztalataink figyelembevételével bevezettük a pubertás individuális indukcióját. Az individuális ösztrogénkezelés időzítésével és folytatásával törekedtünk a feminizációt úgy biztosítani, hogy elkerüljük a pszichés zavarokat és a lehető legjobb végmagasságot érjük el.

Betegek és módszerek

Borsod-Abaúj-Zemplén megyében 1978 óta 71 Turner-szindrómás beteget tartunk nyilván a gyermekendokrinológiai konzultációs rendelésünkön. Jelen közleményben a végmagasságot vagy a végmagassághoz közeli testmagasságot elért Turner-szindrómás leányoknál alkalmazott kezelések eredményeiről számolunk be. 1993 májusától alkalmazzuk a növekedési hormonkezelést. A betegeket három csoportba osztottuk. Az 1. csoportba 10 leány tartozott, akiknél spontán lépett fel a pubertás az 1978–1984 közötti években és kezelésben nem részesültek. A diagnózis felállításakor átlagos életkoruk $11,4 \pm 2$ év, átlagos csontkor $9,6 \pm 1,4$ év, átlagos testmagasság $134 \pm 10,5$ cm, testmagasság SDS $-1,53 \pm 0,8$, átlagos testsúly $28,4 \pm 5,28$ kg volt. Karyotypus valamennyi betegnél $46,XX/45,X$ volt. A 2. csoportba tartoztak azok a betegek, akik 1993 előtt oxandrolon- és ösztrogénkezelésben részesültek ($n = 18$). Az oxandrolonkezelést 9 és 12,5 éves koruk között kezdtük el, átlagos $11,6 \pm 1,5$ éves korban. Az oxandrolon dózisa $0,1$ mg/kg/nap volt, 14 betegnél 12 hónapig, 4 betegnél 6 hónapig alkalmaztuk. Az oxandrolon befejezése után alkalmaztuk az ösztrogénterápiát. A gondozott leányoknál 12 és 15 éves kor között kezdtük a pubertás indukcióját. A 18 betegnél ethinylestradiolt tartalmazó készítményt alkalmaztunk 100 ng/kg/nap dózisban. Az ethinylestradiollal végzett szubsztitúciót 3–4 hónap múlva kiegészítettük norethisteonnal napi 5 mg dózisban a ciklus 16. és 25. napja között.

A 2. csoportba tartozó betegek átlagos csontkora a terápia kezdetén $10,2 \pm 0,9$ év, átlagos testmagassága $122 \pm 12,45$ cm, testmagasság SDS $-2,17 \pm 1,08$, átlagos testsúly $26,5$ $4,8$ kg, a terápia előtti átlagos növekedési sebesség $2,5 \pm 1,4$ cm/év, karyotypus: $46,XX/45X$, $45,X$, és egyéb volt. A 3. csoportba a növekedési hormonnal kezelt 17 Turner-szindrómás leány tartozott, akik már elérték a végmagasságukat, vagy a végmagassághoz közeli testmagasságot. 3 leánynál a növekedési hormonkezelést oxandrolonnal egészítettük ki. A késői felismerés miatt a növekedési hormonkezelés elkezdésekor a betegek átlagos életkora $12,6 \pm 2,9$ év, átlagos csontkor a $9,1 \pm 2,4$ év, átlagos testmagasság a $129,5 \pm 12,3$ cm volt. A növekedési hormonkezelés átlagosan $4,7 \pm 1,8$ évig tartott. Az ösztrogénkezelés átlagosan $14,7 \pm 1,97$ éves életkorban, átlagosan $12,2 \pm 1,4$ éves csontkornál kezdődött. A növekedési hormont 12 éves kor alatt $0,7$ – 1 E/kg/hét, 12 éves kor után 1 – $1,3$ E/kg/hét dózisban kapták a betegek. Ha a leányok a 9 . évüket betöltötték, a kezelést oxandrolonnal egészítettük ki $0,05$ mg/kg/nap dózisban. Három betegnél $0,5$ évig alkalmaztuk az oxandrolont. A 3. csoportba tartozó betegek növekedési hormonkezelés alatti ösztrogénmentes időszaka átlagosan $2,2 \pm 1,4$ év volt. A növekedési hormonkezelés átlagos időtartama $4,7 \pm 1,8$ év volt.

Ebben a csoportban a pubertás indukciójára 17β -ösztrogén (Estrofem) alkalmaztunk tablettá formában. Kezdő dózis $0,005$ mg/kg/nap volt, melyet fél év múlva $0,01$ mg/kg/nap adagra emeltük. Két év múlva a dózist $0,02$

mg/kg/nap-ra emeltük. A pubertás teljes kifejlődése 2–3 évig tartott. Az áttöréses vérzés jelentkezése után, ennek hiányában pedig az ösztrogén adásának megkezdése után egy évvel minden betegnél a kezelést kiegészítettük gesztágen adásával. A betegek karyotypusa 9 esetben $45,X$, 6 esetben $45,X/46,XX$ vagy más mozaicizmus, 2 esetben egyéb volt.

A 3. csoportban a terápia előtti vetített magasság és végmagasság, illetve a végmagasság közeli magasság közötti, valamint a növekedési hormonkezelés alatti ösztrogénmentes időtartam és a magasságnyereség közötti összefüggést lineáris regressziós analízissel elemeztük.

Az aktuális testmagasságot akkor tekintettük a végmagassághoz közelinek: ha a csontkor a 14 . évet és az emlők fejlődése a 4 . stádiumot (Tanner után), vagy az életkor a 18 évet és az emlők fejlődése a 3 . stádiumot (Tanner után) elérte.

A magasság SDS-t Ranke-Turner specifikus standardjai alapján számítottuk ki. A csontkor-meghatározás TW2 (Tanner és Whitehouse 2 módszer) alapján történt. A végmagasság meghatározására a vetített magasság módszerét alkalmaztuk (16).

A célmagasságot a következő képlet alapján számítottuk: anyai testmagasság + apai testmagasság/2 – $6,5$ cm. Az auxológiai értékeket átlag SD-ban adjuk meg.

A p-értéket $0,05$ alatt tekintettük szignifikánsnak.

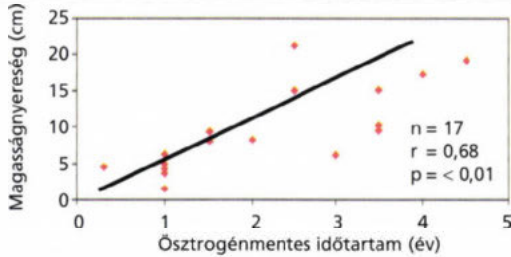
Eredmények

Az 1. csoportba tartozó Turner-szindrómás leányok alacsonyabb végmagasságúak voltak, mint az egészséges női populáció 3 percentilis értéke. Végmagasságuk $144 \pm 4,6$ cm volt. Menarchejuk átlagosan $13,6 \pm 2$ éves korban jelentkezett. Célmagasságuk $166 \pm 4,5$ cm, vetített testmagasságuk $149,2 \pm 4,2$ cm volt. A spontán pubertás csökkentette az átlagos végmagasságot, mivel az nem érte el a terápia kezdetén rögzített átlag vetített magasságot. A 2. csoportba tartozó leányok növekedési sebessége a terápia elkezdése előtti évben $2,5 \pm 1,4$ cm/év volt. Az oxandrolon adásának első évében egy évig adott oxandrolon esetében $7,2 \pm 1,6$ cm/év, $0,5$ évig adott oxandrolon esetében $6,8 \pm 0,7$ cm/év volt a növekedés sebessége. A növekedés sebessége a következő években csökkent, és az elért végmagasság $143,5 \pm 1,8$ cm, a célmagasság $163 \pm 2,7$ cm volt. A terápia kezdetén rögzített vetített testmagasság $146,4 \pm 2,3$ cm volt. A végmagasság elmaradása a kezdeti vetített magasságtól a viszonylag magas ösztrogéndózissal, valamint a diagnózis késői felállításával magyarázható. Az ösztrogénterápiát, amikor az áttöréses vérzés jelentkezett, norethisteonnal egészítettük ki a ciklus 16 – 25 . napja között napi 5 mg adagban. A menstruációs vérzések kezdetben 3 – 4 napig tartottak, később 4 – 5 napig.

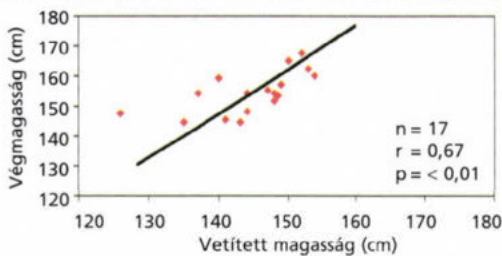
A 3. csoportba tartozó betegeknél az átlagos végmagasság, ill. végmagassághoz-közeli magasság $154,2 \pm 7,0$ cm volt. Az átlagos célmagasság és az átlagos végmagasság közötti eltérés $6,24,8$ cm volt. 8 betegnél a végmagasság elérte a célmagasságot, 9 betegnél pedig megközelítette. A három csoport végmagasság-, illetve végmagassághoz-közeli magasság,

1. táblázat: A csoportok végmagasság- vagy végmagassághoz közeli magasság, célmagasság- és a terápia előtti vetített magasság értékei (átlag \pm SD)

	1. csoport n = 10	2. csoport n = 18	3. csoport n = 17
Végmagasság vagy végmagassághoz közeli magasság (cm)	144,0 \pm 4,6	143,5 \pm 1,8	154,2 \pm 7,0
Célmagasság (cm)	166,0 \pm 4,5	163,0 \pm 2,7	156,6 \pm 7,1
Terápia előtti vetített magasság (cm)	149,2 \pm 4,2	146,4 \pm 2,3	144,7 \pm 7,2



1. ábra: A növekedési hormonkezelés ösztrogénmentes időtartama és a magasságnyerés kapcsolata



2. ábra: A növekedést javító kezelés elkezdésekor rögzített vetített magasság és a végmagasság közötti kapcsolat

célmagasság- és a terápia előtti vetített magasság értékeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A 3. csoportban a végmagasság szignifikánsan nagyobb volt, mint az 1. csoportban ($p < 0,01$) és a 2. csoportban ($p < 0,01$).

A 3. csoportban pozitív korrelációt találtunk a növekedési hormonkezelés ösztrogénmentes időtartama és a magasságnyerés között (1. ábra). A 3. csoportban ugyancsak pozitív, szignifikáns korrelációt találtunk a növekedést javító kezelés elkezdésekor rögzített vetített magasság és az elért végmagasság között (2. ábra).

Megbeszélés

A növekedés a legfőbb témája a Turner-szindrómával foglalkozó közleményeknek, miután 1983-tól a rekombináns humán növekedési hormon (rhGH) elérhető. Magyarországon 1993-tól alkalmazható

növekedési hormonkezelés Turner-szindrómában. A növekedési hormonkezelés elterjedése előtt az ösztrogént és az oxandrolont, mint növekedést serkentő szereket vették figyelembe (8, 10). A növekedés javítására adott ösztrogén még az oxandrolon szedése mellett is rontotta a végmagasságot a terápia kezdetén megállapított vetített magassághoz képest. A korábban általunk ösztrogénnel kezelt (2. csoport) Turner-szindrómás leányok végmagassága nem volt nagyobb, mint a kezeletlen eseteké. A spontán pubertás az 1. csoportba tartozó betegekél szintén csökkentette a végmagasságot, hiszen a felnőtt magasság kisebb volt, mint a terápia előtt rögzített vetített magasság. Az ösztrogénnel kezelt csoportjában nem volt lényeges eltérés a végmagasságban a spontán pubertás eseteitől.

Az ösztrogénkezelésről szóló korai ismertetések rendkívül alacsony átlagos végmagasságokról számoltak be, melyek kisebbek voltak a kezeletlen kontrollok átlagos végmagasságánál (20, 42). Több tanulmányban beszámoltak arról, hogy nincs különbség a kezeletlen és az ösztrogénnel kezelt betegek felnőttkori testmagassága között (27, 40).

Bohnet és Kastrup vizsgálatai megerősítették azt a véleményt, hogy a csontkor akcelerációja összekapcsolódik a fiatalokú Turner-szindrómás leányoknál bevezetett ösztrogénkezeléssel (4, 15). Az endokrinológusok többsége elfogadta azt a feltételezést, hogy az ösztrogénkezelés a pubertás normális idejében a csontkor előrehaladásának felgyorsulását eredményezi és ezzel csökkenti a végmagasságot (9, 18, 33). A kisebb végmagasság elkerülése céljából a szakemberek megpróbálták csökkenteni a korábban alkalmazott ösztrogéndózist. Az alacsony dózisu ösztrogén alkalmazásánál is a csontkor gyors előrehaladását észlelték (17, 29). A vizsgálatok azt mutatták, hogy az ösztrogén alacsony dózisa stimulálja a növekedést, de a felgyorsult csontérés rontja a végmagasságot. A korai vizsgálatokban az ethinyloestradiolt magában alkalmazták. Később az alacsony dózisu ösztrogént a legtöbb esetben GH-terápiával kombinálták (34). Tapasztalataink és az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az ösztrogén csontérést fokozó hatása jobban érvényesül a 11 évesnél fiatalabb leányoknál, így az ösztrogén korai alkalmazása még alacsony dózisban is rontja a növekedési hormonkezelés növekedést javító eredményét.

Ma már meggyőző eredmények vannak arra, hogy a GH-kezelés normalizálhatja a Turner-szindrómás leányok végmagasságát, ha korán kezdjük adását és magasabb dózisokat alkalmazunk, mint korábban, valamint szükség esetén a dózist a növekedési válaszhoz igazítjuk (39, 41). Az új GH-terápiás előírások lehetővé teszik a növekedési sebesség növekedése és a normális szórásban lévő végmagasság mellett a pubertás természetes időzítését és lefolyását. A GH magas dózisát a betegek jól tolerálják. Káros mellékhatásról eddig nem számoltak be, nem romlott a szénhidrát-anyagcsere, fokozott vízretenciót nem észleltek. A szív bal kamrafal és a septum vastagságára nem volt hatással.

A 3. csoportba tartozó betegekél, bár jók voltak a végmagasságra vonatkozó eredmények, de az ese-

tek többségében a pubertás indukciója késve indult el a Turner-szindróma kései felismerése miatt. Sokszor a pubertás fejlődésének késése vagy a menarche hiánya miatt történt vizsgálatok igazolták a gonadodysgenesist. Ezekben az esetekben a növekedési hormonkezelést és a feminizáció időzítését a szokásos elvektől eltérően kellett végezni.

Öt betegnél sikerült csak 8 és 10 éves életkor között elkezdni a növekedési hormonkezelést. Ezekben az esetekben a növekedést javító terápiát átlagosan $6,5 \pm 0,6$ évig adtuk. A pubertást mind az öt esetben 12,5 éves korra tudtuk időzíteni. A növekedési hormonkezelést így hosszabb ösztrogénmentes ideig adhattuk e néhány betegnek. Végmagasságuk 154 és 167 cm között változott, pubertásuk zavartalanul megfelelő időben lezajlott.

A többi, későn diagnosztizált esetben 13–15 éves korban kezdhettük a növekedést javító terápiát. Ezekben az esetekben 1 E/kg/hét növekedési hormon dózissal indítottuk a kezelést, amit 1,4 E/kg/hét-re emeltünk. A nagyon késői kezdésnél is vártunk 1 évig az ösztrogén adás elindításával. Alkalmanként pszichológus segítségével értük el, hogy különösebb pszichoszociális állapotromlás nem lépett fel. A pubertás indukcióját kifejezetten individuálisan kezdtük, figyelembe véve a maradék növekedési lehetőséget, melyről a szülőket és a betegeket mindig felvilágosítottuk. Figyelembe vettük a gyermek óhaját is szexuális fejlődése vonatkozásában. A későn felismert esetekben a pubertás indukcióját 14–16 éves kor között kezdtük. Reményeink szerint a növekedési hormonkezelés biztosította a csontok megfelelő mineralizációját betegeinknél. A 3. csoport betegeinél pozitív korrelációt találtunk a kezelés ösztrogénmentes időszaka és a magasságnyerés között. Minél hosszabb volt az ösztrogénmentes időtartam, annál jobb volt a végmagasság alakulása. A végmagasság vagy végmagassághoz közeli magasság retrospektív értékelése világosan mutatja, hogy az ösztrogénmentes növekedési hormonkezelés periódusa összefügg a végmagasság-nyereséggel.

A növekedés javulása függ még a szülők magasságától, a GH-kezelés elkezdésének időpontjától és az alkalmazott dózistól. A lineáris regressziós vizsgálatok során a terápia előtt rögzített vetített magasság és az elért végmagasság között pozitív korrelációt találtunk a növekedési hormonnal kezelt betegeinknél. Ez azt jelenti, hogy a kezelés elkezdésekor meglévő magasság az egyik tényező, amely befolyásolja a magasságnyeréséget. Ha a növekedést javító kezelést megfelelő időben, fiatal életkorban kezdjük, akkor a gyermek növekedése maximalizálható a prepubertáskorban. A pubertás indukcióját így a kortársak nem fejlődéséhez igazítva végezhetjük el (9, 13). Figyelembe kell venni, hogy a Turner-szindrómás lányok csontreceptorai érzékenyebbek az ösztrogén csontérett befolyásoló hatására, mint az egészséges leányoké. Különösen igaz ez a 11 éves csontkornál fiatalabb leányokra. Ezért a pubertás indukciójának egyéves késleltetése ajánlatos, mely 12–13 éves életkorban megfelelő, ha a csontkor elérte a 11 évet.

A későn kezdett növekedést javító kezelés során a gyermek rövidebb ideig fog nőni. A késői kezdésnél

ezért célszerű a növekedési hormont nagyobb dózisban, lehetőleg oxandrolonnal kombinációban adni (1, 5). Ezzel remény van a felnőtt magasság normalizálására, és a pubertás indukciójának a 15 éves életkor körüli elkezdésére. A szülők és a beteg felvilágosítása után a pszichés tényezők figyelembevételével kell döntenie (31). Az ösztrogénterápia kellő időben történő időzítése biztosítja a növekedést javító kezelést hasznát, a csont megfelelő mineralizációját.

Nilson és mtsai egy multicentrikus tanulmányban úgy találták, hogy az ösztrogénterápia késleltetésével ($14,6 \pm 1,2$ év) jobb volt a magasságnyerés a vetített magassághoz képest (9,1 cm), mint az átlagosan 12,3 éves életkorban bevezetett ösztrogénterápia esetén (3,7 cm) (26).

Chernauek és mtsai Amerikában kimutatták, hogy azoknál a Turner-szindrómás leányoknál, akiknél 15 éves korig késleltették a pubertás indukcióját, több volt a magasságnyerés (8,4 cm), mint a 12 éves korban elkezdettekénél (5,1 cm) (6).

Néhány közleményben beszámolnak arról, hogy a viszonylag fiatal életkorban elkezdett növekedési hormonkezelés esetében a pubertás indukciója alacsony dózisú ösztrogénnel elkezdhető már 11–12 éves korban anélkül, hogy a végmagasság csökkenne (30, 39).

A GH-kezelés biztosítja a megfelelő csontanyagcserét, a csontmineralizáció normális menetét (3, 11, 24, 25). A növekedési hormonkezelés megnyújtásával a (testmagasság növelése céljából), elméletileg késleltethetnénk az ösztrogénterápia bevezetését anélkül, hogy a csont mineralizációja zavart szenvedne. A maximális csonttömeg eléréséhez azonban szükség van a szexuálszteroidok jelenlétére (19, 21, 38). Az ösztrogén késői bevezetését (16 éves kor után) a betegek rosszul tűrik, hiszen nemcsak alacsony termetük miatt kerülnek hátrányos helyzetbe, hanem szenvednek a szexuális fejlődés hiányától is, és egyre tudatosul bennük a várható infertilitás ténye. Az ösztrogén segíti a motoros funkciókat, pozitívan hat a verbális folyamatok sebességére, javítja a verbális és nem verbális memóriát (36, 37). Míg a GH-terápia nem hat a kognitív fejlődésre, addig valószínűsíthető, hogy az ösztrogén pozitív hatással van a neurokognitív funkciókra (35). A hormonpótló terápia hatására csökken a hyperinsulinaemia, lassul a felgyorsult csontanyagcsere, normalizálódik a csontformációs markerek, így az alkalikus foszfatáz, az osteocalcin szintje (12, 14). A csontanyagcsere csökkenésével és a fizikai aktivitás biztosításával megakadályozható a csont további ásványi anyagvesztése (2, 22). A kezelés mellékhatása lehet hypertonia, phlebitis, epehólyag-betegség, emlőérzékenység, pulmonalis thromboembolia, kóros májfunkciók. Így nemcsak az ösztrogénterápia optimális időpontjának a megállapítása, hanem a lehetséges mellékhatások elkerülése vagy minimalisra csökkentése is fontos a hormonpótló terápia bevezetésekor és tartós alkalmazása során.

Leggyakrabban használt ösztrogénkészítmény az ethinylestradiol és a konjugált ösztrogén. Az ethinylestradiol ösztrogénanalóg, nem metabolizálódik ösztradiollá, de az ösztrogénreceptorok megkötik, és

hosszabb ideig megtartják, mint az ösztradiolt. Az utóbbi időben egyre inkább tejed a természetes humán ösztrogén, azaz a 17-ösztadiol alkalmazása (23). Mindegyik alkalmas a pubertás megindítására, az osteoporosis megelőzésére és a hypoplasiás nemi szervek kifejlődésére (7). A különböző ösztrogénkészítmények csontérésre és feminizációra kifejtett hatását még nem vizsgálták. Klinikailag lényeges különbség nem észlelhető. A pubertás indukciójára ösztrogéntartalmú injekciót is alkalmaznak. Egy amerikai munkacsoport beszámolt arról, hogy a parenterális depóösztrogén a növekedési hormonterápiában részesült Turner-szindrómás leányoknál tovább növeli a végmagasságot (32). A transzdermalis ösztrogénbevitel még nem terjedt el a Turner-szindrómás leányok körében. Az irodalmi javaslat alapján a kezdő dózisok a következők: ethinylestradiol 50 ng/kg/nap, konjugált ösztrogén 0,3 mg/nap, a 17 β -ösztadiol 5 μ g/kg/nap. Ezek a dózisok szükségesek a feminizáció elindításához, viszont a csontérés nem gyorsítja fel. Az ösztrogénkezelést az említett alacsony dózissal kezdjük, és fokozatosan szabályos intervallumként emeljük úgy, hogy a feminizálódás folyamatos legyen és 2–3 év múlva fejeződjön be. Az áttöréses vérzés jelentkezése után ciklikusan folytatjuk az ösztrogén adását (3 hét adás, 1 hét szünet). 12–24 hónap után az ösztrogénkezelést progeszteron adásával kell kiegészíteni a menstruációs ciklus 12–21. napja között; utánozva a normális menstruációs ciklusoknak megfelelő hormonváltozást.

Hogy milyen készítményt és milyen formában alkalmazunk az optimális ösztrogénkezelésre, ahhoz nagyszámú beteg vizsgálati eredményei szükségesek. Ezekre azonban még várunk kell. Az irodalmi adatok és szerény tapasztalataink alapján elmondható, hogy a pubertás indukcióját individuálisan kell kezelni. A nagyszámú beteget felölelő multicentrikus tanulmányok alapján a feminizáció indukciójának figyelembevételével a végmagasságot a következőképpen lehet növelni Turner-szindrómában:

1. Az ösztrogénmentes időszak megnyújtásával
 - az ösztrogénterápia bevezetésének késleltetésével,
 - a növekedésjavító terápia korai kezdésével.
2. A növekedési hormon dózisének növelésével oxandrolonnal kiegészítve vagy a nélkül.

IRODALOM: 1. Attie, K. M., Chernauek, S., Frane J. és mtsai: Growth hormone use in Turner syndrome: a preliminary report on the effect of early vs. delayed estrogen. In Turner Syndrome in a Life-Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Szerk.: Albertsson-Wikland, K., Ranke, M. B. Excerpta Medica, Amsterdam. 1995, 175-181. old. – 2. Bachrach, L. K.: Osteopenia in Turner girls. In Turner Syndrome in a Life-Span Perspective: Research and Clinical Aspects. Szerk.: Albertsson-Wikland, K., Ranke, M. B. Excerpta Medica, Amsterdam. 1995, 233-240. old. – 3. Beckert, P. R., Copeland, K. C., Flannery, T. K. és mtsai: Combination growth hormone and estrogen increase bone mineralization in girls with Turner syndrome. *Pediatr. Res.*, 1999, 45, 709-713. – 4. Bohnet, H. G.: New aspects of oestrogen/gestagen-induced growth and endocrine changes in individuals with Turner syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 145, 275-279. – 5. Cacciari, E., Mazzanti, L., the Italian Study Group for Turner Syndrome: Final height of patients with Turners syndrome treated with growth hormone (GH): indicati-

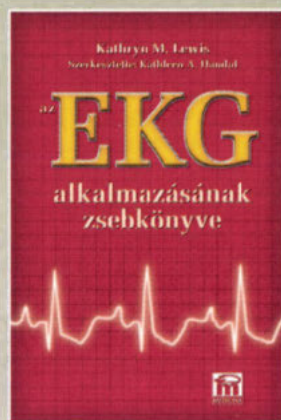
ons for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4510-4515. – 6. Chernauek, S. D., Attie, K. M., Cara, J. F. és mtsai: Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 2439-2445. – 7. Conway, G. S.: Oestrogen replacement in young women with Turners syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 54, 157-158. – 8. Copeland, K.: Effects of acute high dose and chronic low dose estrogen on plasma somatomedin-C and growth in patients with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66, 1278-1282. – 9. Cutler, G. B., Ross M. B.: Estrogen therapy in Turner syndrome. *Acta Paediatr.*, 1992, 34, 206-220. – 10. Gravholt, C. H., Svenstrup, B., Bennett, P. és mtsai: Reduced androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status. *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, 791-800. – 11. Gravholt, C. H.: Timing of estrogen therapy: impact on psychological development and bone metabolism in Turner syndrome. *Highlights*, 2001, 9, 4-5. – 12. Guttmann, H., Weiner, Z., Nikolski, E. és mtsai: Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin. Endocrinology*, 2001, 54, 159-164. – 13. Hochberg, Z., Zadik, Z.: Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 141, 218-224. – 14. Karjalainen, A., Paassilta, M., Heikkinen, J. és mtsai: Effects of peroral and transdermal oestrogen replacement therapy on glucose and insulin metabolism. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 54, 165-173. – 15. Kastrup, K. W.: Oestrogen therapy in Turner syndrome. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988, 343 (suppl), 43-46. – 16. Lyon, A. J., Peece, M. A., Grant, D. B.: Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60, 932-935. – 17. Martínez, A., Heinrich, J. J., Domene, H. és mtsai: Growth in Turner syndrome: long-term treatment with low dose ethinyl estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 65, 253-258. – 18. Massa, G., Maes, M., Heinrichs, C. és mtsai: Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 1993, 38, 253-260. – 19. Mauras, N., Vieira, N. E., Yergey, A. L.: Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner syndrome: a calcium kinetic study. *Metabolism*, 1997, 46, 908-913. – 20. Moore, D. C., Tattani, D. S., Ruvalcaba, R. H. A. és mtsai: Studies of anabolic steroids VI. Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescents with gonadal dysgenesis. *J. Pediatr.*, 1977, 90, 462-466. – 21. Mora, S., Weber, G., Guarneri, M. P. és mtsai: Effects of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79, 747-751. – 22. Naeraa, R. W., Brixen, K., Hansen, R. M. és mtsai: Skeletal size and bone mineral content in Turner syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 49, 77-83. – 23. Naeraa, R. W., Nielsen, J., Gravholt, C. H. és mtsai: Turner syndrome: Treatment with natural estrogen. Published by the Turner Center in Arhus-Denmark. 1995, 1-20. old. – 24. Neely, E. K., Marcus, R., Rosenfeld, R. G. és mtsai: Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76, 861-866. – 25. Neely, E. K.: Estrogen for feminization: a review. In Turner syndrome in a life-span perspective. Szerk.: Albertsson-Wikland, K., Ranke, M., Elsevier, Amsterdam. 1995, 219-226. old. – 26. Nilsson, K. O., Albertsson-Wikland, K., Aronson, S.: Long term results of combination treatment with growth hormone, oxandrolone and ethinyl estradiol in girls with Turner syndrome. In Basis and Clinical Approach to Turner Syndrome. Szerk.: Hibi I., Takano K. Elsevier, Amsterdam. 1993, 327-332. old. – 27. Park, E., Bailey, J. D., Cowell, C. A.: Growth and maturation of patients with Turner syndrome. *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 1-7. – 28. Pasquino, A. M., Passeri, F., Pucarelli, I. és mtsai: Spontaneous pubertal development in Turner syndrome. Italian Study Group for Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1810-1813. – 29. Ranke, M. B., Haug, F., Blum, W. F. és mtsai: Effect on growth of patients with Turner syndrome treated with low estrogen doses. *Acta Endocrinol.* (Copenhagen) 1986, 279 (suppl), 153-156. – 30. Reiter, E. O., Bapista, J., Price, L. és mtsai: Effect of the age at initiation of GH treatment on estrogen use and near adult height in Turner syndrome. In Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. Szerk.: Saenger P., Pasquino A. M. Elsevier, Amsterdam. 2000, 199-209. old. – 31. Rosenfeld, R. G., Tesch, L. G., Rodriguez-Rigau, L. J. és mtsai: Recommendations for diagnosis, treatment, and mana-

gement of individuals with Turner syndrome. The Endocrinologist, 1994, 4, 351-358. – 32. Rosenfield, R. L., Perovic, N., Devine, N. és mtsai: Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics, 1998, 102, 486-488. – 33. Ross, J. L., Long, L. M., Skerda, M. és mtsai: Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. J. Pediatr., 1986, 109, 950-953. – 34. Ross, J. L., Cassorla, F., Carpenter, G.: The effect short-term treatment with growth hormone and ethinyl estradiol on lower leg growth rate in girls with Turner syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 67, 515-518. – 35. Ross, J. L., Feuillan, P., Kushner, H. és mtsai: Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 1814-1817. – 36. Ross, J. L., Roeltgen, D., Feuillan, P. és mtsai: Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 3198-3204. – 37. Ross, J. L., Roeltgen, D., Feuillan P. és mtsai: Use of estro-

gen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. Neurology, 2000, 54, 164-170. – 38. Rubin, K.: Turner syndrome and osteoporosis: Mechanisms and prognosis. J. Pediatrics, 1998, 102, 481-485. – 39. Sas, T. C. J., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Stijnen, T. és mtsai: Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84, 4607-4612. – 40. Sybert, V. P.: Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. J. Pediatr., 1984, 104, 365-369. – 41. Tinklin, T. S., Betts, P. R.: What is the current status of GH therapy in children with Turner syndrome? In Growth hormone therapy. Szerk.: Monson, J. P. Blackwell Science Ltd., London., 1999, 19, 35. old. – 42. Urban, M. D., Lee, P. A., Dorst, J. P. és mtsai: Oxandrolone therapy in patients with Turner syndrome. J. Pediatr., 1979, 94, 823-827.

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

A 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-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.

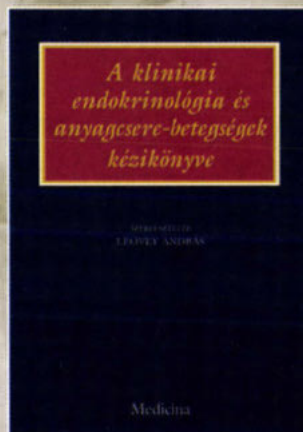
Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

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

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



A mesterséges táplálás helyzetének összehasonlító elemzése

Csomós Ákos dr.¹ és Ökrös Ilona dr.²

Markhot Ferenc Megyei Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Eger (osztályvezető főorvos: Csomós Ákos dr.)¹

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Miskolc (osztályvezető főorvos: Ökrös Ilona dr.)²

Bevezetés: A mesterséges táplálás hazai helyzetét ismerők egyetértenek abban, hogy a rászoruló betegeknek csak a töredéke részesül ebben az ellátásban. **Cél:** Angol, országos adatok és egy magyar intenzív osztály (Eger) összehasonlító költségelemzése alapján ajánlást tenni egy költséghatékony mesterséges táplálási protokoll összeállításához. **Módszer:** Az angol adatok a National Cost Block Programme elemzéséből származnak, az egeri intenzív osztály adatait pedig éves költségelemzésből számították ki. Az összehasonlításhoz a vásárlóérték-különbség alapján számított indexet használják. **Eredmények:** A vásárlóérték arányában Magyarországon kórházi étkezési norma több, mint kétszeres emelésére lenne szükség, 281 Ft helyett 767 Ft. Angliában a kórházi összköltség 1%-át fordítják tápszerekre, a gyógyszerekre 13%, az egyszerű-használatos eszközökre pedig 10%-ot költenek. A szerzők intézetében tápszerekre csak az összköltség 0,2%-a jut, arányaiban magasabb gyógyszerköltséggel (29,8%) és közel azonos egyszerű használatos eszköz felhasználással (8%). Az intenzív osztály költségelemzése azt is megmutatta, hogy a vizsgált osztály egy ápolási napra vetítve táplálásra kevesebbet költ (117 Ft), mint a nagyon olcsó kórházi étkeztetési norma. **Következtetés:** Az eredmények alapján és az irodalomban elérhető bizonyítékok figyelembevételével a szerzők az alábbi ajánlást teszik: 1. Fel kell ismerni az alultáplált betegeket. 2. A nem alultáplált betegeknél a mesterséges táplálás bevezetéséig 4-5 nap várakozás is lehetséges. 3. Mindig az enterális táplálás az első választandó. 4. A teljes parenterális táplálás csak akkor előnyös, ha legalább egy hétig alkalmazzák. 5. A teljes parenterális táplálás alkalmazásakor a nosocomialis fertőzések megelőzése költségkímélő.

Kulcsszavak: intenzív osztály, mesterséges táplálás, költségelemzés

International comparison of hospital nutrition in intensive care units. *Introduction:* It is well known to Hungarian experts in the field of nutrition that hospital inpatients in this country do not have the required nutrition. *Aim:* To compare data of intensive care national costing analysis from England and intensive care unit in County Hospital, Eger, Hungary in order to advise a cost effective nutrition protocol. *Method:* English data were extracted from the report of Intensive Care National Cost Block Programme, year 1999. The Hungarian data were obtained by top down method from annual costing report of the same year. The authors used Purchasing Power Parity to make international cost comparison between these countries. *Results:* In proportion to Purchasing Power Parity, the hospital budget per patient for nutrition is more than double in England than in the studied intensive care unit in Hungary. Intensive care units in England spend 1% on nutrition, 13% on drugs and 10% on disposables. There is only 0.2% spent on nutrition, 29.8% on drugs and 8% on disposables in the studied intensive care unit in Hungary. Cost of nutrition per patient day is HUF 117 in Hungary, which is even lower than the hospital budget per patient day for nutrition. *Conclusion:* On the basis of the above findings and literature review as well, the authors set up a cost effective nutrition guideline: 1. Identify malnourished patient. 2. Nutrition can be delayed for 4-5 days in not malnourished patient. 3. Enteral nutrition should always be the first choice. 4. Total parenteral nutrition is beneficial only if given over at least 7 days. 5) It is cost effective to prevent nosocomial infections even at higher cost.

Key words: intensive care, nutrition, cost-effectiveness

A mesterséges táplálás előnyei a kórházi orvosok többsége előtt jól ismertek. Sajnos azonban az is jól ismert, hogy ennek ellenére Magyarországon alultápláljuk a betegeinket (16), melynek káros hatásait

több közlemény is alátámasztja (1, 19). Az alultáplálás egyik oka, hogy Magyarországon sokan úgy gondolják, a mesterséges táplálás nagyon költséges. Ebben a tanulmányban angol és magyar intenzív osztályok összehasonlító adatait elemezzük és ennek segítségével ajánlást teszünk egy költséghatékony mesterséges táplálási protokoll összeállításához.

Országok közötti összehasonlító elemzéshez direkt költség-összehasonlítás nem használható, csak

Rövidítések: PPP = purchasing power parity, vásárlóérték-különbség; TPN = total parenteral nutrition, teljes parenterális táplálás

akkor, ha a vásárlóérték különbséget is figyelembe vesszük. Ennek egyik érdekes módja a közgazdasági irodalomban olvasható ún. big mac index (14), azonban az egészségügyi összehasonlító elemzésekhez a purchasing power parity (PPP) a legelfogadottabb. Ez egy vásárlói kosár alapján számított érték, mely megadja a nemzeti valuta vásárlóértékét egy USA dollárhoz viszonyítva. Az 1. táblázatban feltüntettük a PPP értékét, a kórházi étkeztetési norma összegét betegenként, és egy átlagos éttermi menü-ebéd árát a két országban.

1. táblázat: A vásárlóérték (PPP) alapján számított hányados és alkalmazása egyes étkeztetési/étkezési formákra

	PPP*	Kórházi norma	Éttermi menü
Magyarország (Ft)	95,2	281	300
Anglia (£)	0,65	2,54	3,99
INDEX	2,7	3,9	5,6

* Forrás: www.oecd.org/statistics

PPP = purchasing power parity, vásárlóérték különbség

2. táblázat: Enterális tápszerek és parenterális oldatok egy-napi költsége, 2000 kcal-ra számolva

Enterális tápszerek	Térfogat (ml)	Ár (Ft)
Normál (1 kcal/ml)	2000	1216
Energiadús (1,5 kcal/ml)	1333	1439
Elementáris (1 kcal/ml)	2000	2852

Parenterális (dual bag + lipid) oldatok	Térfogat (ml)	Ár (Ft)
Lipid nélkül ¹ (0,5 kcal/ml)	2000	3862
Normál (0,86 kcal/ml)	2330	4553
Perifériás ² (0,64 kcal/ml)	3140	6801

¹ csak 1000 kcal értékű

² alacsony oszmolalitású oldat

A vásárlóérték különbség alapján közel háromszoros árkülönbség lenne reális, ezzel szemben már a kórházi norma közötti különbség is azt mutatja, hogy az étkeztetés Magyarországon alulfinanszírozott: egy beteg napi étkeztetési normája mindössze 281 Ft, mely minőségi étkeztetésre elismerten nem elegendő. Angliában ugyanakkor betegenként 767 Ft-nak megfelelő vásárlóérték fordítható étkeztetésre. Ez az összeg már Magyarországon is elegendő lenne ahhoz, hogy színvonalasabb és választékos étkeztetést nyújtsunk betegeinknek. A mesterséges táplálás napi költsége azonban még ezt a korrigált értéket is jelentősen meghaladja. A 2. táblázatban feltüntettük az enterális tápszerek és a parenterális oldatok egy-napi költségét, ugyanazon gyártó cégek hivatalos árlistája alapján.

A táplálásra fordított összeg Magyarországon nemcsak abszolút, hanem relatív értékben is kevés: ezt igazolando összehasonlítottuk a fogyóeszközök költségeloszlását a két ország intenzív osztályai között. Az angol adatok a Sheffield-i Egyetemen vezetett Intenzív Osztályos „Cost Block Programme” 1998–1999-es üzleti évének elemzéséből származnak (8), mely egy nemzeti adatbázist képezve az ország több intenzív osztályának adatait összegzi. A magyarorszá-

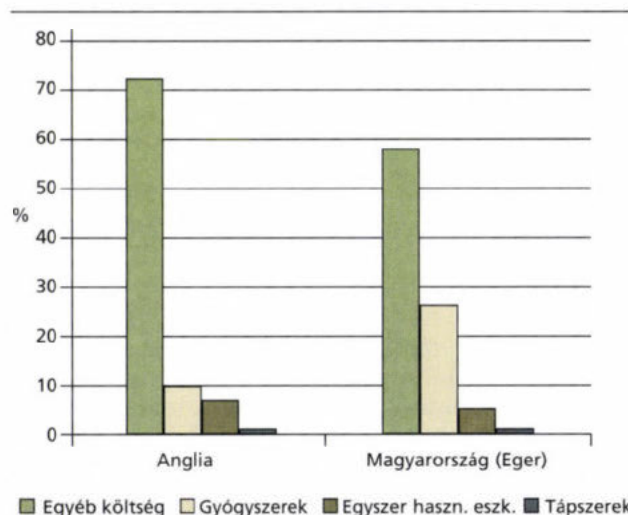
gi adatokat összefoglaló országos elemzés hiányában a Heves Megyei Kórház, Eger, Központi Intenzív Osztályának 1999. évi jelentéséből emeltük ki.

Az egészségügyi költségelemzésekben jól használható a *Edbrooke és mtsai* által kidolgozott adatscsoportosítás, mely az intenzív osztályok költségeit 6 fő kategóriába sorolja (3). A felosztást átvette az Európai Intenzív Terápiás Társaság is, így az adatok összehasonlítását mi is ezen csoportosítás alapján végeztük el. A költségcsoportok:

1. gép-műszerek,
2. épületkarbantartás,
3. intézményi háttér,
4. klinikai szolgáltatások,
5. fogyóeszközök,
6. bérköltség.

Az első 3 költségcsoport az összköltségnek átlagban mindössze 15%-át teszi ki, emellett az adatgyűjtés nagyon nehéz, sokszor pontatlan. Hasonlóan az angliai tapasztalatokhoz, a könnyebb áttekinthetőség érdekében ezen költségcsoportokat mi is kizártuk az elemzésből. A klinikai szolgáltatások csoportba tartozik a radiológia, laboratórium és a fizioterápia költsége. A fogyóeszközök csoportot az egyszerű használatos anyagok, gyógyszerek-infúziók és a táplálás alkotják. Elemzésünkben a táplálási költségekre koncentráltunk, ezért a fogyóeszköz csoport részletezése mellett a klinikai szolgáltatások költségét (4. csoport) és a bérköltséget (6. csoport) összevonva, egyéb költségként tüntettük fel.

Angliában az összköltség 1%-át fordítják tápszerekre; a gyógyszerekre 13%-ot, az egyszerűhasználatos eszközökre pedig 10%-ot költenek. A vizsgált magyarországi intenzív osztályon tápszerekre csak az összköltség 0,2%-a jut, arányában magasabb gyógyszerköltséggel (29,8%) és közel azonos egyszerű használatos eszköz felhasználással (8%). Az egyéb költségek Angliában 76%, Egerben 62%-ot jelentenek az összköltségen belül (1. ábra). Említésre érdemes, hogy Angliában az egyéb költség-kategória nagy részét bérkiadások teszik ki, ezen belül is



1. ábra: A fogyóeszközök költsége az összköltséghez viszonyítva az intenzív osztályon

a nővérek bércöltsége. Ott az intenzív osztályokon a nővér-beteg arány 1:1, ami azt jelenti, hogy egy intenzív ágyra 6,2 nővér jut, szemben az egri 2,1-gyel. Az a tény azonban, hogy az egyéb költségcsoport összege a vizsgált magyarországi intenzív osztályon még relatív módon is kevesebb, jól tükrözi az alacsony hazai bérszínvonalat.

Tudjuk tehát, hogy a táplálásra kevesebbet költünk itthon, mint Angliában – de vajon a többi gyógyászati kategóriában is hasonló-e az eltérés? Ennek összehasonlítására legjobban az egy ápolási napra számított költség használható, regresszióanalízis alapján ui. igazolt, hogy a gyógyszer-infúzióköltség variabilitását 64%-ban az ápolási napok száma határozza meg (3). Az egy ápolási napra eső gyógyszerköltséget úgy számoltuk ki, hogy az éves gyógyszerköltséget elosztottuk az ápolási napok számával.

A 3. táblázatban jól látható, hogy táplálásra hihetetlenül keveset költünk: egy betegre egy nap átlagosan 117 Ft jut. Ez alacsonyabb, mint a nagyon alacsonyan megszabott kórházi étkeztetési norma! Az összehasonlító index is extrém magas értéket mutat: több, mint tízszerese a gyógyszerköltség értékének. Gyógyszerekre egyébként közel ugyanannyit költünk, mint Angliában (a hányados 3,3); ennek ismeretében a nagyon alacsony táplálási költség még szembetűnőbb. Érdekes lenne megvizsgálni, mi az oka annak, hogy a gyógyszerekre és a táplálásra fordított költségek között ilyen nagy különbség van? A jelenleg adatelemzés fázisában lévő magyarországi intenzív osztályos költségelemzés ebben minden bizonnyal segíteni fog.

3. táblázat: Összehasonlító költségek egy ápolási napra számítva

	Gyógysz. Egyszer haszn. eszk.	Táplálás
Anglia (£)	114,9	86,6
Magyarország (Ft)	14 579	3711
Index	3,3	448

A kérdés ezek után az, hogyan tudjuk rávenni a kórházi menedzsmentet arra, hogy az alig 300 Ft-os norma helyett mi több, mint 1000 Ft-ot szeretnénk tápszerekre költeni?

1. Először is említsük meg, hogy nemzetközi összehasonlításban milyen keveset költünk táplálásra, még a többi költségcsoporthoz (gyógyszerek, egyszer használatos eszközök) viszonyítva is. Az enterális tápszerek napi költsége 2000 kcal esetén 1200 Ft; összehasonlításként, egy kórházi pneumónia antibiotikus kezelése a napi 10 000 Ft-ot is meghaladhatja.

2. Elmondhatjuk azt is, hogy nem minden beteg szorul mesterséges táplálásra. A preoperatív időszakban nem alultáplált betegcsoportban a legtöbb protokoll 4–5 napos várakozást javasol (9), sőt egy 1997-ben végzett metaanalízis szerint ennél hosszabb halasztás is lehetséges (7). *Heyland és mtsai* egy átfogó metaanalízis során hasonlították össze a teljes parenteralis táplálás (TPN) hatását a perioperatív mortalitásra és a major/minor szövődmények gya-

koriságára. 26 randomizált, kettős vak tanulmány 2211 betegének adatait elemezték, és ezek szerint a nem alultáplált betegcsoport esetében csak a táplálás megkezdésének 14 napnál hosszabb késleltetése esetén mutatható ki statisztikai különbség a szövődmények és a mortalitás emelkedésében. Természetesen, a preoperatív időszakban alultáplált betegcsoportban a TPN alkalmazása szignifikánsan csökkentette a posztoperatív szövődmények számát. Ezen betegek-nél az irodalomi adatok szerint minél korábbi mesterséges táplálás javasolt, sőt, a TPN akkor a leghatásosabb, ha már a preoperatív időszakban elindítjuk. A műtét előtt 7–10 napon át adott TPN az alultáplált betegcsoport posztoperatív szövődményeit 10%-kal csökkentette (10). Összegezve, azon nem alultáplált betegek, akik 4–5 napon belül normális táplálkozásra képesek, nem igényelnek mesterséges táplálást.

Az alultápláltság megítélése kritikus pont: több ajánlás is található az irodalomban (5, 10), bármelyiket is használjuk, a hangsúly a minél korábbi felmérésen van. Ideális esetben már a beteg felvételekor jelöljük a tápláltság fokát, és ez határozza meg, használjunk-e és milyen minőségű mesterséges táplálást. A jelenleg elérhető bizonyítékok alapján a nitrogénegyensúly mérése alkalmas a tápláltsági állapot követésére az intenzív osztályon (13), az alultápláltság megítélésére azonban önmagában nem alkalmas. Az anamnézis, a klinikai vizsgálat és az antropometriai mérések együttese azonban jól használható a mindennapi gyakorlatban. Természetesen vannak ennél pontosabb módszerek is (pl. teljestest nitrogén, kálium meghatározása), melyek azonban költségesek és kivitelezésük körülményes az intenzív osztályon.

3. Fontos megjegyezni, hogy bizonyos betegségek esetén a nem alultáplált betegek-nél is javasolt a korai enterális táplálás: ilyenek a súlyos trauma (12) és az égés (6). Az adatok kevésbé meggyőzőek nagy hasi műtétek korai táplálása tekintetében: *Walters és mtsai* romló légzésmechanikát és csökkent mobilitást mutattak ki a korai enterális táplálás csoportban (18).

4. A mesterséges táplálás enterális formája közismerten olcsóbb és kevesebb szövődménnyel jár. Ez utóbbi a költséghatékonyság szempontjából különösen fontos, hiszen a TPN okozta kanülszepszis kezelésének költsége a 6000 USD-t is meghaladja (2). Jejunalis táplálás alkalmazásával egyébként a parenteralis táplálásra szoruló betegek száma tovább csökkenthető. Egyértelmű bizonyítékok igazolják, hogy a jejunalis táplálás pancreatitis esetén javítja a túlélést (4, 20) és a koponyasérülést szenvedett betegek-nél is jó eredménnyel alkalmazható.

5. TPN alkalmazásakor nagyon fontos szempont a sterilitás betartása. A zsákos oldatokhoz hozzáadni semmit nem lehet, zárt rendszerű, és másra nem használt centrális vénakanült használunk, valamint a zsákot 24 óránként cseréljük. Mindezen ajánlások még magasabb költség esetén is hatékonyak, ti. a TPN által közvetített bacteriaemia és szepszis mortalitása rendkívül magas, sebészeti intenzív osztályon az 50%-ot is eléri (15). Fontos megemlíteni azt is, hogy a parenteralis táplálás előnyei legkevesebb 7–10 napig tartó alkalmazás esetén számottevők (17).

6. A megfelelően végzett mesterséges táplálás mellett a posztoperatív morbiditás 5%-kal csökken (11). Ez a rövidebb kórházi ápolás miatt szintén költségkímélő. A csökkent szövődmények közül megemlíthető az alacsonyabb fertőzési arány, és a csökkent légzőszervi panaszok.

Összefoglalva, az alábbi ajánlás segítséget nyújthat abban, hogy azon betegekre koncentráljuk szűkös pénzügyi keretünket, akik valóban előnyét élvezik a mesterséges táplálásnak.

Ajánlások a költséghatékony mesterséges táplálásra:

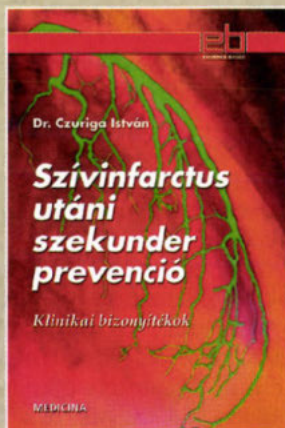
1. Ismerjük fel az alutáplált betegeket.
2. A nem alutáplált betegeknél 4–5 nap várakozás is lehetséges.
3. Mindig az enteralis táplálás az elsőként választandó.
4. A TPN csak akkor előnyös, ha legalább egy héttig alkalmazzuk.
5. A TPN alkalmazásakor a nosocomialis fertőzések megelőzése költségkímélő.

IRODALOM: 1. A mesterséges táplálás hazai helyzete. Állásfoglalás és módszertani ajánlás. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2013-2016. – 2. Durand-Zaleski, I., Delaunay, L., Langeron, O. és mtsai: Infection risk and cost-effectiveness of commercial bags or glass bottles for total parenteral nutrition. *Inf. Cont. & Hosp. Epid.*, 1997, 18, 183-188. – 3. Edbrooke, D. L., Ridley, S. A., Hibbert, C. L. és mtsai: Variations in expenditure between adult general intensive care units in the UK. *Anaesthesia*, 2001, 56, 208-216. – 4. Erstad, B. L.: Enteral nutrition support in acute pancreatitis. *Ann. Pharm.*, 2000, 33, 514-521. – 5. Finck, C.: Determining the need for nutritional sup-

port. *Nutrition.*, 1999, 15, 813-814. – 6. Heyland, D. K.: Nutritional support in the critically ill patients: a critical review of the evidence. *Crit. Care. Clin.*, 1998, 14, 423-440. – 7. Heyland, D. K., MacDonald, S., Keefe, L. és mtsai: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.*, 1998, 280, 2013-2019. – 8. Intensive care national cost block report, financial year 1998-99. Medical Economics and Research Centre (MERCs), Sheffield, UK. 2000. – 9. Jolliet, P., Pichard, C., Biolo, G. és mtsai: Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Int. Care. Med.*, 1998, 24, 848-859. – 10. Klein, S., Kinney, J., Jeejeebhoy, K. és mtsai: Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *J. Parent. Enteral. Nutr.*, 1997, 21, 133-156. – 11. Koretz, R. L.: Nutritional supplementation in the ICU. How critical is nutrition for the critically ill? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1995, 151, 570-573. – 12. Kudsk, K. A., Croce, M. A., Fabian, T. C. és mtsai: Enteral vs. parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann. Surg.*, 1991, 215, 503-513. – 13. Manning EM, Shenkin A. Nutritional assessment in the critically ill. *Crit. Care. Clin.*, 1995, 11, 603-634. – 14. Pakko, M., Pollard, P.: For here or to go? Purchasing power parity and the Big Mac. *Federal Bank of St Louis, Review*, January/February 1996, St. Louis, USA. – 15. Pittet, D., Tarara, D., Wenzel, R. P.: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA.*, 1994, 271, 1598-601. – 16. Varga P.: A mesterséges táplálás helyzete Magyarországon. *Fresenius Kabi Info* 2001, III, 11-14. – 17. Waitzberg, D. L., Plopper, C., Terra, R. M.: Postoperative total parenteral nutrition. *World Journal of Surgery.*, 1999, 23, 560-564. – 18. Walters, J. M., Kirkpatrick, S. M., Norris, S. B. és mtsai: Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann. Surg.*, 1997, 226, 369-380. – 19. Warnold, I., Lundholm, K.: Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 non-cancer patients. *Ann. Surg.*, 1984, 199, 299-305. – 20. Wyncoll, D. L.: The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence based review of the literature. *Intensive Care Medicine.*, 1999, 25, 146-156.

(Csomós Ákos dr., Eger, Kertész út 97. 3300)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Czuriga István

Szívinfartus utáni szekunder prevenció

A szívinfartus 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 szívinfartussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfartusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az akut myocardialis infartus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfartust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

Fomátum: 143 × 216 mm Terjedelem: 176 oldal Bolti ár: 2600 Ft



„Ájzatosságok vészhelyzetben” John Donne orvosi nézetei

Az 1572-ben született Donne, akit az irodalomtörténet az angol barokk líra legrangosabb képviselőjeként tart számon, hívő katolikus családban látta meg a napvilágot egy olyan korban, amikor a katolikusokat Angliában üldözték. Neveltetését kiskorától mostohaapja irányította, aki tekintélyes orvos volt, feltehető, hogy a költő orvosi ismereteit részben tőle szerezte. Emellett felnőtt korára széleskörű olvasottságra tett szert, nemcsak a XVI. század tudományos eredményeit ismerte, hanem az ókori görög tudományt is. Emellett erősen vonzódott az irracionális iránt; érdeklődött az alkímia, *Paracelsus*, a babonák övezte mandragóra és a múmiák. Felnőtt korában fokozatos lelki áthangelődés után – amiben talán a körülmények is segítettek – áttért az anglikán hitre, neves igehirdető, majd a Szent Pál katedrális esperese, deanje lesz. A medicina ekkorra már olymértékben áthatotta gondolkodását, hogy, mint monográfusa, *Carey* írja (1), egyik-másik prédikációja felért egy fiziológiai előadással. Tekintélyes költői életművében is gyakoriak az orvosi-termesztudományos témák. 1623–1624 telén egy járvány alkalmával ő is megbetegedett és akkor írta, vagy diktálta az *Ájzatosságok vészhelyzetben* című (2) meditációk, fohászok füzéréből álló művét, melynek orvosi, tudománytörténeti vonatkozásait érdemes ismertetni.

„Gondosan tanulmányozzuk, egészségünk megőrzése érdekében mit kell tennünk; megfontoljuk, milyen ételt, italt vegyünk magunkhoz, elég tiszta-e a levegő melyet beszívunk, miféle testgyakorlás volna a leghasznosabb... Gondosan megfigyeljük és tükröfénnyel csiszolunk minden egyes kövecskét, melyből testünk épületét emeljük. Egységünk tehát hosszú, rendszeres munka gyümölcse, azonban egyetlen ágyúlövés is egy pillanat alatt lerontja, ledönti és porrá zúzza tornyunkat; egyetlen betegség melynek semmi szorgalmunk elejét nem vehette, melyet semmi kíváncsiságunk nem gyaníthatott...” (Rakovszky Zsuzsa ford.) stb. A hippokratészi életmódi szabályok tömör összefoglalása ez, amint folyamatosan átmegegy a betegek kiszolgáltatottságának drámai ecsetelésébe. Milyennek látja az író a XVII. sz. elején egy járványos beteg helyzetét? A betegség váratlanul és kivédhetetlenül ront az emberre, „megragad, birtokába vesz és elpusztít egy csapásra”. A beteg legnagyobb nyomorúsága azonban a magány, a látogatók elmaradása, aminek oka a fertőzéstől való félelem; „mikor a betegség ragályos volta elriasztja a látogatókat, amikor az orvos is alig mer el-

menni a beteghez. A beteg törvényen kívül helyezése, kiközösítése ez.” Az orvos azonban méltányos elismerést kap: „Figyelem az orvost avval a buzgalommal, amivel ő a betegséget figyeli. Látom, hogy fél, és vele együtt félek én is. Én jobban, mert ő leplezi a félelmét. Tudja, hogy az nem befolyásolhatja mestersege gyakorlásában, de tudja azt is, hogy az én félelmem rontja munkája eredményességét.”

Donne orvosa tehát, önfeláldozóan, vállalva a veszélyt, teszi a kötelességét, holott feltehetőleg tudja, hogy vajmi keveset tehet az olyan járványok ellen, mint a pestis, kolera, himlő, melyek a leggyakrabban sújtották Európa lakosságát. (Hogy a szóban forgó járvány mi volt, adatok híján nem tudjuk. Donne sem közli saját tüneteit.) Az orvos fegyvertelenségét Donne is sejteti. Herkulesnek nevezi ugyan, „aki összegyűjti a világ erőit, az egész természetet a bajok enyhítésére”, de hamarosan megjelenik a *füves ember*, „aki épp oly közel áll hozzánk, mint bármely teremtményhez, s ő egyszerű és kéznél levő növényekkel gyógyít. Az orvos és a patikus nem áll hozzánk ilyen közel.” Mivel „a betegségek tanácskozhatnak, szervezkednek – írja –, hogy minél inkább sokszorozódjanak”, nekünk is meg kell szervezni védekezésünket: „annyi orvos kell, ahányból őrség alakítható, hogy kifürkésze a bajt”. Ugyanis alig van valami, ami ne lehetne halálos: „egy fésű, tű, vagy kitépett hajfűrt üszkösödést okozhat”, mondja, némi fényt villantva a kor higiéniés helyzetére. „Gyakran mondjuk, hogy az ember kevésből is megél. De jaj! Mennyivel kevesebb kell, hogy meghaljon!” „Ézért minél több a segítő, annál jobb” – vonja le a következtetést. Mivel a fejezet elé mottóul ezt írja: „Az orvos segítőkre szorul” – olybá vehetjük: rájött, hogy járványban egészségügyi teammunka kell.

Talán költő voltából fakadóan, Donne nagy jelentőséget tulajdonít a betegre, betegségre gyakorolt hatásában a pszichés tényezőknek. „Amint a búskomorság rossz hatása befolyásolja a testi gyengeséget, úgy a félelem befurakszik az elme minden indulatába és cselekvésébe.” ...Utánozhat bármely betegséget, akár elmebajt is. Az ember elegendő képességgel rendelkezik „hogy segítse a betegséget minél gyógyíthatatlanabbá tenni szomorú félelmekkel és mintha olajat öntene a tűzre, a forró lázat hideg búskomorságba burkolja, (...) mesterséges betegséget szerzünk saját melankóliánkból.”

Nem csekély horderejű megállapítások, sokan hajlamosak ma is alábecsülni a psziché szerepét a

szomatikus betegségben. A *hideg* búskomorság el-
árulja, hogy Donne ismerte *Theophrastos* (Kr. e.
372–287) melankólia-tanát, aki tudta, hogy az bipo-
lárís betegség. A baj okozója a fekete epe amely ha
hideg, depressziót, ha pedig meleg, mániát okoz, ál-
lította. (3)

Teljes fejezetet szentel a szerző a szívbetegségnek,
melyben ma már közhelynek számító, de akkor bi-
zonyára meghökkentő megállapításokat tesz. A szív-
nek elsőszülöttségi joga van, a természet legidősebb
fia, a többi testrész tőle függ. „De ha ellenség támad
rá, legelőbb kerül bajba, elsőként győzik le minden
testrész között. Az agy tovább ellenáll, a máj még
ennél is tovább. De egy természetellenes, egy rebel-
lis forráság egy pillanat alatt felrobbanja a szívet,
akár egy bányát (...) és ez a szív állandóan ki van té-
ve másoktól származó mérgeknek. (...) De mégiscsak
a szív az elsőszülött, az első ami az emberben életre
kel, a többi testrész pedig tőle függ, ezért ésszerű,
hogy a legnagyobb gondoskodásban részesüljön, mi-
vel nem a legerősebb a családban.”

Kétségkívül szívinfarktusról van itt szó (az erőtel-
jes hasonlat alapján éppen kamra- vagy aneurizma
rupturára is gondolhatunk), s ennek kiváltója az
„ellenséges támadás”, a „másoktól származó mér-
gek”, amikor is persze, szavakra és tettekre kell gon-
dolni. Nem pusztán költői metafora, hogy a szív „a
természet legidősebb fia”. Már *Arisztotelész* leírta,
hogy a csirkeembrióban először a szív lüktetése fi-
gyelhető meg. Donne erről is tudott.

A terápiát illetően „a meghajszolt szív számára van
növény”, ez feltehetőleg a digitális (ami bizonyára az
említett füves embernél kapható, hiszen az orvosi
köztudatba csak 1775, *Withering* közlése után jutott
el). Azt is megtudjuk, hogy a „legnemesebb és legki-
válóbb szívgyógyszerek (cordials) a gyakori haszná-
lattól megszokottá válnak, elveszítik hatásukat, és a
türelem, a legnagyobb gyógyszer, ha sokat gyakorol-
ják, visszajára fordul és a szenvedésünk növekszik”.
Másfelől a legjobb szíverősítő halálos mérég lehet.

Mivel Donne orvostörténeti szempontból igen ér-
dekes és valószínűleg eredeti megállapításai éppen a
szívbetegséggel kapcsolatosak, érdemes megemlíte-
ni, hogy kortársa volt William *Harveynak*, aki a vér-
keringés jelenségét nem csupán megsejtette, mint
néhány elődei, hanem morfológiai, matematikai és
experimentális érvekkel be is bizonyította. Az erről
szóló írása, a *De motu cordis* 1628-ban jelent meg,
négy évvel Donne „Ájtatosságai” után.

„Mi öl meg egy embert, ha nem a kigőzölgesek?”
– teszi fel drámaian a kérdést Donne. Az ember ér-
tékeesebb, mintsem, hogy elkótyavetyéljék. „Ez a pá-
ra belélegezve gyilkol, a levegő, mely táplál el is
pusztít, de már-már istentagadás zúgolódnia a termé-
szet, Isten közvetlen meghatalmazottja ellen; de ki
nem érzi magát szerencsétlennek a természetnek ki-
szolgáltva?”

Ha ezt a fertőző párat megkeresnénk, mint tette
Plinius az Etna vulkáni gázait keresve, belepusztul-
nánk, akár csak ő. Lehet ez a kigőzölges valamilyen
rejtett helyen, egy régóta lezárt kútban, egy bányá-
ban. De ha magunk vagyunk a kút, mely kilégzi ezt
a párat, a kohó, mely a tüzes füstöt okádja, a bánya

a fojtogató gőzével, akkor nem okolhatjuk ember-
társainkat, magunkat sem elpusztításunkért. Sem-
mit sem tehetünk a gyilkos párák ellen. Az állam vi-
szonylatában – folytatja – „ezek a mérgező párák a
becsmérlő, bectelen rágalmazók; az állam testében
a király a szív, a tanácsadó testület az agy, s az állam-
hatalom, ami mindent összefog: az izomzat. Ami
ezeket élteti: a tisztelet, a hódolat, a respektus. Ha a
mérgező párák ezek ellen fordulnak, szenved az egész
test. Semmi sem olyan ártalmas, mint ezek az ott-
hon termett párák...” stb.

E fejezetet olvasva kezdetben azt hihetnők, hogy
szerzőnk ama korai „környezetvédőkhöz” tartozik
mint például *Démokritosz*, aki az öszvérben a termé-
szet rendjébe való emberi beavatkozást látta, vagy
Leonardo da Vinci, akit felháborított a dalmát erdők
letarolása a velencei és genovai hajóépítők által. Va-
lószerűbbnek látszik azonban, hogy a mérgező párá-
kat csak azért hozta szóba, hogy a „becstelen rágal-
mazókat” hozzájuk hasonlítsa. Ők pedig nem mások,
mint azok a jezsuiták vezette katolikusok, akik a
protestánsná vált országban a római katolicizmus er-
kölcsei és anyagi hatalmának visszaszerzéséért har-
colnak, szemben a királyi hatalommal, melynek
Donne feltétlen hívéül szegődött.

Később a szerző különleges témába bonyolódik, s
ezt szokatlan metaforával közelíti meg. „Az ember
romos gazdaság, a ház bármikor összedülhet, a talajt
felveri a gaz, a testet a betegség, még a kövek is gyo-
mot teremnek. Betegek az izmok, a csontok, ahány
fogunk van, mind fáj, félünk a fájdalomtól és szé-
gyelljük ezt. Munkánk nem ér véget, ha kiirtottunk
néhány gyomot, elhárítottunk néhány fenyegető
betegséget, és még az sem gyógyít ki tökéletesen, ha
gyökerestől tépjük ki a gázt, mert a talaj maga be-
teget.” Hajlamos a test a betegségre, ezért állandóan
gondozni kell ezt a gazdaságot, tanulmányozni a ter-
mészetét. Ahol a talaj nem képes gyógyítani magát,
„megkapja azt idegen földtől, trágyázott, termékeny
talaj hozzáadásával”. „Testem bármely része, hiába is
vágják le, nem gyógyítana meg egy másik testet;
esetleg megóvhat egészséges részeket, de nem fertő-
zöttek; és ha a testem bármily módon meggyó-
gyulhatna egy másiktól (pl. egy múmiától vagy va-
lami hasonlótól), ez csakis holt embertől származ-
hatna... Nincs semmi az emberben, ami segíthetne
akár önmagán, akár az emberiségen.”

A végkövetkeztetés a sivár kiábrándultság. De mi-
ről beszél tulajdonképpen a szerző, homályosan,
mint aki nem ura témájának? Nem egyébről, mint
az ún. *transzplantációs hitről* (4), amiről már antik ró-
mai szerzők is beszámoltak, lényege pedig, hogy
erős, egészséges emberek vérének, testrészeinek el-
fogyasztása átviszi a vágyott tulajdonságot a beteg
emberre. Ez a hiedelem éppen a XVI–XVII. század-
ban éledett fel újból és képezhetette hátterét a „talaj-
csere” metaforának. Ennek a barbár vajákoságnak
persze, semmi köze a mai értelemben vett transz-
plantációhoz, és úgy tűnik, Donne is inkább a mú-
miaterápiát részesíti előnyben. A XVI. században
ugyanis a sokféle fantasztikus gyógymód között fel-
tűnt a porított múmia részek gyógyszerként való al-
kalmazása is. Ez Európában is igen népszerű lehe-

tett, mert a kereskedők, hogy a szükségleteket ki tudják elégíteni, Egyiptomban friss tetemekeket ástak el a forró sivatagi homokba, ahol rövid idő alatt mumifikálódtak. Múmiapornak való feliratos doboz a *Semmelweis Orvostörténeti Múzeumban* is látható.

Amit ma transzplantációnak nevezünk, a régi időkben is létezett – vágyálmokban, legendákban. Az Árpád-korban Magyarországon is tisztelet *Kozma* és *Damián*, a két ókeresztény orvosszent csodatettét, egy alsó végtag átültetését 1460-ban megfestette *Jame Hugue* katalán művész.

„A konzilium úgy döntött, hogy purgálás nélkül nem folytatható a gyógyuláshoz vezető út” – kezdi *Donne* újabb fejezetét, parodizálva a fontoskodó orvosokat. Mi a purgálás? „Erőszakot a természet, továbbgyengítése a betegnek. Drága ár ez, furcsa módja az adásnak az elvétel; visszaadni az erőt, miközben még gyengébbé tesszük a beteget. Talán nem voltam elég beteg? Az orvosom talán úgy döntött, hogy még betegebbé tesz?” A költő tisztán látja a „gyógymód” veszélyeit, melyek mellett az orvosok évszázadokig vakon mentek el.

A lábadozás idején *Donne* arra a következtetésre jutott, hogy a betegség az orvosi közreműködéstől függetlenül zajlik – „semmilyen buzgalom nem gyorsítja a fővést, a betegség érését” – mondja *hipokratészi* fogalmakkal, majd definiálja a betegség mibenlétét, ezt viszont a hierarchia fogalomköréből vett metaforákkal, miszerint „a betegség a test rendellenessége, viszálykodása, megrázkódtatása, lázadása; aligha lenne betegség, ha szabályozható volna és engedelmes”, állítja. Ezzel szemben a természet betartja a szabályokat „mert nem virágoztathatjuk ki július virágait januárban, és egy asszony sem késleltetheti a szülést egy hónappal” ... „A természet nem hagyja magát ösztökélni és nem tűr kötelmeket. A nagyság nem tűri, hogy erőszakot tegyünk rajta.” A természet integritása, mint megóvandó érték megjelenik *Donne*-nál.

Az Ájtatosságokban gyakran előforduló szubjektív megnyilvánulások leginkább siránkozásnak nevezhetők, ritkábban saját sorsa, gyakrabban az emberiség nyomorúsága miatt. Sokat elárul a következő kifakadás: „Az ember esendő, támaszra szorul. Ó mi-csoda óriás az ember, mikor önmaga ellen küzd, és milyen törpe, mikor önmagán kellene segíteni. Mily kicsi és tehetetlen részecskéje a világnak egymaga! Mondják, hogy törekedjek felfelé, de jó az nekem? Álltomból nagyobbat esem, mint fektemből. Minden felemelkedés út a pusztuláshoz.” Láttuk, hogy tisztában volt a depresszió circulus vitiosus elindító hatásával. Nem lévén orvos, valószínű, hogy önmegfigyelésből vonta le a következtetést. Milyen súlyos önbizalomhiányról árulkodik a fenti idézet! Okunk van feltételezni, hogy – legalábbis a betegség idején – depressziós volt *Donne*. (Egy irodalomtörténész azt mondaná, hogy ez az idézet tipikus barokk életérzést fejez ki.)

Búskomor volt-e *Donne*, vagy nem, alkalmat talált rá, hogy komor témái között egy szép, emelkedett hangú vallomást tegyen az emberiség összetartozásáról: „Senki sem különálló sziget; minden ember a kontinens egy része, a szárazföld egy darabja;

ha egy göröngyöt mos el a tenger, Európa lesz kevesebb, épp úgy, mintha egy hegyfokot mosna el, vagy barátaink házát, vagy a te birtokod; minden halállal én leszek kevesebb, mert egy vagyok az emberiséggel; ezért hát sose kérdezd, kiért szól a harang; érted szól.” (Sötér I. ford.) (5)

Donne kora, a XVI–XVII. század fordulója kozmológiai forradalomnak tekinthető. Európa gondolkodó főit felbolydították *Giordano Bruno* utópiái s még inkább *Kopernikusz* egzakt csillagászati megállapításai, melyek lerombolták az addig szilárdnak hitt geocentrikus világképet. A maga módján a költő is állást foglalt e kérdésben. Abból indul ki, hogy a világon semmi sem egyszeri, hiszen az élőlények fajtaiból rengeteg van, nemkülönben az angyalokból és más mennyei lényekből is. Még Isten sem egyszeri, mivel benne három személy egyesül. Mindebből arra a következtetésre jut, hogy a világ sem egyszeri, szinguláris, minden csillag és minden bolygó egy-egy külön világ, hasonló a miénkhez.

Nem kétséges, hogy a filozófus *Bruno* visszhangzik itt. A végtelenről, a világegyetemről és a világról című, 1584-ben Londonban megjelent dialógusában fejtette ki számtalan a világról szóló doktrínáját: a tér végtelen – állítja – benne végtelen sok véges világ él; Isten mindenhatóságát vonjuk kétségbe, „a nemtudás vádjával gyalázzuk meg”, ha azt gondoljuk, hogy megelégedett egyetlen világ teremtésével.

Donne intellektuális habitusából elárul egyetmást a kopernikuszi tannal kapcsolatos magatartása. *Carey* szerint *Donne* ezt az emberi degeneráció szomorú példájának tartotta; nem volt képes elhinni, hogy a Föld a Nap körül kering. Gúnyosan így fogalmazott: „Az új filozófia foglyul ejti a Napot, és kényseríti a Földet, hogy tehetetlenül keringjen körülötte.” Ám a költő álláspontja egyáltalán nem szilárd, folytatja *Carey*. Nem törődött vele, hogy az új teória igaz-e, ameddig alátámasztja spekulációit. Így aztán az Ájtatosságokban merőben más hűrokat penget: „Magam vagyok a bizonyíték az új filozófiához, hogy a Föld körbe jár; miért ne hihetném, hogy az egész Föld körbe forog, bár nekem úgy tűnik, hogy áll, és mégis sodor egy szédítő körforgásban, miközben én nem mozdulok. Az embernek nincs más középpontja, mint a nyomorúság, oda van lekövekelve.”

Ingadozása a régi és új világkép között nem meglepő. Korának legtöbb gondolkodója nehezen szánta rá magát az „új filozófia” elfogadására. *Donne*, amikor éppen elfogadta, talán igazolva látta saját véleményét: amilyen labilis, esendő az ember földi sorsa, éppen olyan bizonytalan, támpont nélküli a Kozmoszban. Csak a nyomorúság biztos.

„Jóllehet az orvoslás és az étrend elhamvasztotta a betegség parazsát, fennáll a relapsus veszélye; ebben rejlik a nagyobb veszedelem.” – kezdi műve befejező témáját szerzőnk. „A relapsusról azt tartják, méghozzá nem ok nélkül, hogy magunknak köszönhetjük, valamilyen bennünk rejlő rendellenesség folytán; így nem csupán szenvedő, hanem aktív rombolói is vagyunk magunknak. Nemcsak végrehajtják rajtunk az ítéletet, hanem magunk hajtjuk végre, és ez gyalázat, sőt istentelenség. Így megfosz-

tatunk a vigasztól, amiben az első betegségünkben részesültünk, s ez önvád, szorongás és bűntudat forrása. Az önnön hibánkból bekövetkező visszaesés hálátlanság Isten iránt, hogy nagy jótéteményét így elherdáltuk.”

Ezekkel a bizarr, ám árulkodó gondolatokkal végződik Donne prózai műve, megerősítve gyanúkat a költő depresszióját illetően. Az ellentétes pólust mérészen erotikus költeményei képezhették, melyek, akár csak az ihletet adó élmények, aligha keletkezhettek a búskomorság állapotában. Így valószínű, hogy Donne is erősíti azt a mindinkább körvonal-

zódo nézetet, hogy a műalkotás és a depresszió egy tőről fakad.

IRODALOM: 1. *Carey, J.:* John Donne: life, mind and art. Faber and Faber, London, 1981. – 2. *Donne, J.:* Devotions upon emergent occasions. In: Complete poetry and selected prose. Ed. by J. Hayward, Nonesuch Press, London, 1946, 506-552. old. – 3. *Müri, W.:* Melancholie und schwarze Galle. In Antike Medizin. Szerk.: Flahar, H. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, 1971, 165-191. old. – 4. *Magyary-Kossa Gy.:* Magyar orvosi emlékek. MOKT, Budapest 1929, I. 92. – 5. Világirodalmi lexikon, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972, II. 818. old.

Groák Lajos dr.

Weiss Soma (1899–1942)



1. ábra: Dr. Weiss Soma

A harmadéves medikus, *Weiss Soma* 1920-ban olyan reménytelennek tartotta helyzetét, hogy jobbnak látta, ha szerencsét próbál Amerikában, ahol nem a származás, hanem a tudás és a tehetség számít. Weiss Somát igazolta az idő. Csodálatos karriert futott be, és amikor – 43 évesen – egy agyi aneurysma megrepedése következtében váratlanul elhunyt, immár a bostoni *Peter Bent Brigham* kórház belgyógyászatának főorvosa, és a Harvard egyetem professzora volt.

Weiss Soma az erdélyi Beszterce városában született. A helyi gimnázium elvégzése után Pesten iratkozott be az egyetemre. Már elsőéves korától az élet-tani intézetben dolgozott *Hári Pál* mellett. *Hári* felismerte benne a jövő emberét: az ő biztatása és ajánlólevele is közrejátszott abban, hogy végül is neki mert vágni a nagyvilágnak. 1920-ban érkezett meg New Yorkba. Első útja a Cornell Medical College-be vezetett, ahol *Hári* ismerőse, *Graham Lusk* fogadta. Az ő segítségével kapott néhány órás kutatói állás-

Hatcher professzor gyógyszer-tani intézetében. Ez a munka biztosította létfenntartását, így befejezhet-e egyetemi tanulmányait. A gyógyszer-tani intézetben Weiss 1923-ig dolgozott: e rövid idő alatt is 20 cikket publikált. Közülük említést érdemel a digitális hánytató hatásáról és a physostigmin terápiás értékéről írott munkája.

1923-ban avatták orvossá a Cornell Egyetemen. Gyakorlati kiképzését a Bellevue Kórházban szerezte, ahol további két évet töltött. Erről a kezdeti időszakról *Eugene F. Du Bois*, a belgyógyászati osztály igazgató főorvosa számolt be a Weiss Soma-émlékkötetben. Csodálattal emlékezett meg Weiss szakmai felkészültségéről, szorgalmáról, kiemelte a betegekkel kialakított szívélyes, baráti kapcsolatát.

Alig telt el öt év, és Weiss előtt újabb lehetőségek nyíltak. A bostoni City Hospital által működtetett *Thorndike Memorial Laboratory*-ban lett asszisztens, ezzel párhuzamosan a Harvard Egyetem belgyógyászati osztályának tudományos munkatársává is kinevezték. Weiss 1925-től 1939-ig dolgozott a bostoni városi kórházban. Közel 200 tudományos közleménye jelent meg. A belgyógyászat minden területe érdekelte. Különösen sokat foglalkozott a vérkeringés és kórtanával, és általában a hemodinamika kérdéseivel. A bostoni korszak első évében már igen jelentős eredményről számolt be: radioaktív anyagokkal való kísérletezés útján sikerült mérnie a vérkeringés gyorsaságát. Ezt a munkát *Herman Ludwig Blumgart*-tal együtt végezte a Thorndike-laboratóriumban. 1929-ben a *Mallory-Weiss-szindróma* leírásával kellett figyelmet. Cardiovascularis tárgyú tanulmányaiban a bal oldali coronariák elégtelenségének gyakoriságára hívta föl a figyelmet. 1931-ben ugyanerről tartott nagy hatású előadást Baltimore-ban az *American College of Physicians* számára. 1933-ban *Weiss-Baker-szindróma* néven ismertette a carotis sinus hyperaesthesia szindrómát.

Az évek folyamán Weiss Soma hírneve nőttön nőtt. Egyéniségében jelen voltak mindazon vonások, amelyek a nagy klinikusokat jellemezték. Mindenekelőtt a vizsgálat, a megfigyelés mestere volt. Igazi orvos-humanista lévén elsősorban a beteg

ember érdekelte: alapelve volt, hogy a klinikai vizsgálatok alapozhatják csupán meg az eredményes gyógyítást. Hét évi szorgalmas munkája eredményeképpen 1932-ben a Harvard Egyetemen assistant professzori kinevezést nyert, miután már előzőleg helyettes igazgatói rangot kapott a Thorndike-laboratóriumban. Kinevezésével új korszak kezdődött életében. A második és a negyedik belgyógyászati osztály igazgató főorvosa lett, eközben a negyedéves medikusokat is tanította.

Diákjai körében rendkívül népszerűek voltak azok a klinikopatológiai megbeszélések, amelyeket Parker professzorral együtt tartott. Kéthetenkénti gyógyszer-tanulmányozási szemináriumain a medikusok alaposan megismerhették a gyógyszerek hatásmechanizmusát. Saját munkatársain kívül tanáccsal látta el a szomszédos kórházak orvosait is. 1936-ban új, a vitaminhiányos cardiovascularis zavarokról szóló tanulmányt jelentkezett az *Association of American Physicians* lapjában. Ebben a tanulmányában azokat az idegrendszeri és vérkeringési zavarokat ismertette, amelyek B₁-vitamin-, thiaminhiány következtében léptek fel. Saját tapasztalatairól számolt be, amelyeket a bostoni kórházban vizsgált betegeinél látott.

A bostoni városi kórházban végzett tizennégy éves munkáját George R. Minot, az 1934-ben Nobel-díjat nyert belgyógyász professzor méltatta. Minot megemlékezésében Weiss Soma hallatlan segítőkészségére hívta fel a figyelmet. Weiss mindig türelemmel hallgatta kollégái kérdéseit és ösztönözte tanulmányait. Weiss Soma kiváló tanár, kedves, barátságos és önzetlen ember volt, nem gyűlölködött soha, és nem is adott okot gyűlöletre, noha mindenki egyenességéről, bátorságáról, szókimondásáról ismerte.

1939-ben Weiss Soma azért hagyta el végül a *Boston City Hospital*-t, mivel a nagy hírű bostoni *Peter Bent Brigham Hospital*-tól megtisztelő, igazgató-főorvosi állás betöltésére kapott ajánlatot. Távozás előtt a kórház és a laboratórium a *consulting physician* címmel tüntette ki.

Harmadik szolgálati helyén csupán két és fél évet tölthetett, de e rövid idő alatt is beírta nevét a kórház történetébe. *Elliot C. Cutler*, a sebészet professzora szerint a gyógyszeres kezeléssel való kísérletek és kutatások Weiss hatására lendültek föl az intézetben. Mindenekelőtt új biokémiai laboratóriumot rendezett be. Modernizálta az élettani laboratóriumot, felújította a „basal metabolism” készüléket. Ebben Hári hatása is közrejátszhatott, mivel Weiss, Há-

ri keze alatt, még medikusként anyagcsere-vizsgálatokat végzett.

A legnevesebb orvosi szövetségek és egyesületek választották tagjukká, legfontosabb tisztségét mégis abban a tanácsban viselte, amely az Egyesült Államokban engedélyezett gyógyszeres kezeléseket felügyelte. Ő vizsgálta át és korrigálta az Egyesült Államok akkoriban hivatalos gyógyszerkönyvét is. A tudományos munkáról sem mondott le soha. Több, mint harminc tanulmánya jelent meg alig harmadfél év alatt!

A terheségi toxemiáról készült könyvet írni, ám a könyv kiadására korai halála miatt már nem került sor. A Nobel-díjas *Corneille Heymans* professzorral pedig közös munkát tervezett az erek normális és patológiás működéséről. E mű a háború kitörése miatt nem készült el.

Legnagyobb erényét, tanári tehetségét egyetemi előadásain bontakoztathatta ki. Noha élete végéig magyaros kiejtéssel adott elő, tanítványai végtelen ragaszkodással vették körül, mivel megéreztek: szívvel-lélekkel foglalkozik velük.

Weiss Soma iskolát teremtett. Az amerikai belgyógyászat legismertebb alakjai *Wilkins, Stead, Jane-way, Romano* és *Besson* egyaránt az ő tanítványának vallják magukat. Jelentőségének bizonyítéka az a tény is, hogy harminc évvel halála után két emlékezés is megjelent róla a nemzetközi hírű *New England Journal of Medicine* hasábjain. 1994-ben *The Legacy of Soma Weiss* címen tanítványai, *Eugen Stead* és *Paul Besson* emlékkönyvet adtak ki tiszteletére. A Harvard egyetemen évenként idézik fel emlékét a diákok. 1940-ben Weiss Soma díjat alapított a legjobb dolgozatot író medikus számára. Ezt a tradíciót őrzik ma is a Harvard diákjai a *Soma Weiss Assembly* keretei között. *Elliot C. Cutler* szerint a Harvard Egyetem nemese, *Henry Christianra* és *Harvey Cushingra* visszatekintő hagyományai Weiss Soma személyében leltek méltó folytatásra.

IRODALOM: 1. *Castle, W. B., Fitz, R., Stead, E. A.*: Soma Weiss. *Harvard University Gazette*, 1942, 119-120. – 2. *Cornell, M. D.*: Soma Weiss. *JAMA*, 1942, May, 9. 1881. – 3. *Fitz, R.*: Soma Weiss. *Science*, 1942, 11, 215-216. – 4. *In Memoriam Soma Weiss*, 1899–1942. *Du Bois, E. F.*: *The New York Years.*, *Minot, G. R.*: *For Boston City Hospital.* *Cannon, W. B.*: *Harvard University.*, *Cutler, E. C.*: *For the Peter Bent Brigham Hospital.*, *Watts, W. E.*: *For the Undergraduate Students.*, *Ferris, E. B.*: *For the Disciples.* (A Harvard egyetem emlékfüzete) – 5. *Verstandig, C. C.*: Soma Weiss. *N. Engl. J. Med.*, 1972, 5, 1009. – 6. *Warren, J. V.*: *The Legacy of Soma Weiss.* *N. Engl. J. Med.*, 1972, 5, 658.

Emed Alexander dr.

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

Új terápiás javallatok!

 **Aflamin**[®]
aceclofenac 100 mg

Derekas előnyt szerezhetsz Aflaminnal!

***Már különböző fájdalmas állapotokban is!
DERÉKFÁJÁS, fogfájás, primer dysmenorrhoea.***

 **RICHTER GEDEON RT.**

 **Almirall Prodesfarma**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

Dermatológia- venerológia

Bőr és alkohol. Burg, G., Kettelhack, N. (Dermatologische Klinik, Uni-Spital Zürich, Gloriastr. 31, CH-8091 Zürich, Svájc): Dtsch. Ärztebl., 2002, 99, 2712-2716.

Az alkohol (A) és metabolitjai olyan bőrstigmákat okozhatnak, amelyek a krónikus alkoholizmus irányába tehetnek a figyelmet. Ilyenek a facies alcoholica, az erythema palmaris, a spider naevi. Kevésbé ismeretes a habitus megváltozása (hangsúlyozott törzsi zsírpárnázattal), a test szőrzetének elvesztése stb. Az A direkt hatásain kívül a már fennálló dermatosisek rosszabbodását is okozhatja. Az A bőrre való indirekt hatásai hepatopathiából, a vitaminháztartás zavarával együtt járó gastrointestinalis zavarokból és perifériás idegrendszeri tünetekből tevődnek össze. Bakteriális és gombafertőzésre való fokozott hajlam az immunszuppresszív hatásából adódik. A felsorolt és látható bőrelváltozások fontos diagnosztikai támpontot jelenthetnek a klinikus számára.

Így a rezümé. Részletei azonban hasznosak lehetnek a mindennapi gyakorlatban.

A német gyakorló orvosok hetilapja egy egész sorozat írást szentelt az A és következményeinek, amit a bőrgyógyász most kiegészít specifikus, dermatológiai vetületekkel. Az A ma a legelterjedtebb drognak tekinthető a világon: viszonylag olcsó és szociálisan olyan messzemenően elfogadott, hogy egy társaságban az a feltűnő, ha valaki nem iszik, s rendszerint meg is kérdezik, miért?

Egy tanulmány szerint az amerikai irodalmi Nobel-díjasok 70%-a alkoholista. Tudvalévő, hogy Goethe napi 2 liter fehér bort fogyasztott. De ezek csupán meztelen, retusálatlan tények és nem utánzásra ösztönző adatok.

A bőr jellegzetes elváltozásai direkt vagy indirekt hatás eredményei: facies alcoholica (rubeosis faciei) állandó vagy időszakos arcpír (flush), amihez seborrhoea/rosacea társulhat. A tenyérerythema jelen lehet, de nem kizárólag alkoholizmus kísérője.

[Ref.: diabetes IIb-ben is előfordul, valamint más eredetű hepatopathiákban.] Hasonló a helyzet a spider naevivel. A habitusváltozás jellegzetes lehet: hangsúlyozott törzsi zsírpárnázottság mellett csökkent izomzat miatti vékony végtagok, amihez polyneuropathia társul. A test szőrzetének elvesztése hepatopathia okozta hormonzavarra vezethető vissza. További tünetek: elastosis, petechia és ecchymosis a papírvékonyknak tűnő köztakarón. A caput medusae ismeretes, ritkább a nyálmirigy-hypertrophia, valamint Dupuytren-kontraktúra.

Direkt A-hatás a verejtékmirigyeken, faggyúmirigyeken és az epidermisen érvényesül (fokozott szarusodás). Kifejezett anabolikus hatásnak tudható be a zsírpárnázat említett típusos eloszlása (*Launis-Bensaude-szindróma*). Típusos: ichtiosiform vagy nummularis ekzema, néha seborrhoeás dermatitisszel társulva.

A faggyúmirigyek aktivitásának fokozása rosacea és rhinophyma kialakulásához vezethet, de ezek A hatása nélkül is létrejöhetnek. A körmök elváltozásai: vörös lunula, leukonychia és hosszanti csíkozat. Számos dermatosis rosszabbodását tapasztalni krónikus alkoholizmus során. Így a psoriasis nemcsak rosszabbodik, hanem terápiarezisztenssé válhat. Akne, rosacea és seborrhoid ekzema rosszabbodása az A-nak a faggyúmirigyekre gyakorolt hatásával magyarázható. Másrészt az A diuretikus hatása a köztakaró folyadékvesztése révén rontja a fennálló atópiás faggyúangást.

Az A direkt toxikus hatást gyakorol a májra, szívre, agyra, gyomor-bél traktusra, perifériás idegrendszerre, pankreasra, immunrendszerre és endokrin szervekre. A okozta hepatopathia során kialakulhat a már említett bőrstigmák. Különösen feltűnő a haj és a körmök elváltozása (pl. koilonychia). [Ref.: a vashiány is hasonló elváltozást okoz!] Hormonális zavarra vezethető vissza férfiaknál a hónalj-, szemérem- és mellszőrzet csökkenése, ill. feminizációja, gynaecomastiával és heresorvadással. Direkt toxikus hatást gyakorol az acetaldehid fehérjetermékek és antitestek képzése, valamint enzimaktiválás, a DNS-javítás zavarása, glutationdepleció és a zsírok peroxidációja révén.

A porphyria cutanea tarda a máj típusos A és más noxák okozta porfirinanyagcsere-zavara.

Az A anabolikus hatása mellett a gyomor-bél traktus befolyásolása révén alacsony A-, B₁-, B₆-, B₁₂-, C-, D- és folsavszint szokott kialakulni; malabszorpció révén jön létre típusos pellagrához hasonló, szimmetrikus bőrelváltozás a fénynek leginkább kitett kezeken.

A valódi A-allergia létezése vitatott: egyes esetekben feltételezték ecetsav-metabolit szerepét; tény, hogy ilyen esetben az érintett személy egyáltalán nem viseli el az A-t. Ugyanakkor szóba kerülhet az A, mint elősegítő tényező bizonyos élelmiszer-allergének felszívódásában. Ahhoz azonban, hogy A-allergiáról lehessen beszélni, IgE által közvetített reakció kell, kimutatható legyen alkoholos italok bizonyos komponenseire, mint pl. szőlő vagy nemespénész (*Botrytis cinerea*) és elkülönítendő az A-intoleranciától.

Kevés orvos ismeri a perifériás idegrendszeri hatás és a B₁-vitamin hiánya következtében kialakuló akroosteopathia ulceromutilans kórképét (*Bureau-Barière-szindróma*), ahol nyomásnak kitett talpi területen disszociált érzésvazar talaján először hólyagképződés, majd körülírt hyperkeratosis és ulceratio alakul ki, s végül fájdalomlan csonttörés következik be a lábközpontok destrukciója révén. Szemben a diabeteses polyneuropathiával és száraz ulceratióval, az itt leírt elváltozás hyperhydroticus, nedvező.

Az A az immunrendszert citokinek révén befolyásolja. A psoriasis rosszabbodását a proinflammatoricus citokinek felszaporodásával magyarázzák.

A nyugati országokban az akut és krónikus pancreatitis egyik leggyakoribb oka az excesszív alkoholfogyasztás. Akut pancreatitis kísérő bőrtünete lehet a panniculitis, ami mögött a zsírszövet elszapponosodása útján kialakul a bőr nodularis adiponecrosis.

A által indukált hypertriglyceridaemia során eruptív xanthomák léphetnek fel. Az essenciális zsírsavak anyagcseréjének A okozta megváltozása bőrkiszáradás révén xerosis vagy dermatitis erithrosquamosához vezethet.

A Launis-Bensaude-szindrómát diffúz lipomatosis jellemzi, s a pszeudoatlétikus habitus mögött a puha, könnyen benyomható zsírszövet tapintása árulja el valódi jellegét.

Az A flasht okozó hatását a metronidazol az alkoholt lebontó alkoholdehidrogenáz befolyásolása révén fokozhatja. Hisztamin felszabadító szerek (mint pl. opiátok, aspirin és más nem szteroid gyulladásgátlók) hatását az A fokozza. A psoriasis kezelésére a dermatológiában használatos metotrexat hatását az A jelentősen fokozza, ami a hepatotoxikus hatás veszélyét emeli. Potenciálisan hepatotoxikus szerek alkalmazása esetén (pl. terbinafin) A fogyasztása mellőzendő. Az A fokozza a szexuális rizikóvállalást, hozzájárul – ha közvetve is – a nemi betegségek gyakoriságának emeléséhez.

Irodalom: 14, kizárólag angol nyelvű.

[Ref.: A részletesen ismertetett írás valójában ellenpontozza napjainknak az excesszív módon technizált, gépesített, a mindent minden áron és a „minél drágább annál megbízhatóbb” eszközökkel „alátámasztott” diagnosztikai törekvéseit.

Ref. visszaemlékszik egy kb. 30 évvel ezelőtti alkalomra, amikor egy gyermekosztályon a más ügyben konzíliumba hívott bőrgyógyásznak – ha már úgyis ott volt – megmutattak egy éppen akkor felvett 8 éves fiúcskát, akinél mindkét lábszár felső harmadának elülső felszínén kb. csecsemőtenyérynnyi erythema volt; csak annyit mondott: csináljatok egy rtg-felvételt, biztos Mycoplasma-pneumoniája van. Az volt. Bár szerológiai vizsgálatra lehetőség nem volt, de a radiológiai kép megfelel(hetet) annak és végül mellette szólt a klinikai kép, továbbá a lefolyás is.

Apropos, klinikai kép! Még a megnevezés is kihalóban van, nemhogy annak tartalmával és valódi fontosságával tisztában lenne a mai „high-tech” medicus.

Nos, a konziliárius kiváló bőrgyógyász és egy kissé introvertált kolléga volt, aki gyaníthatóan örömet is lelte abban, ha a par excellence klinikai tudásából adódó szakmai fölényét konziliáriusi tevékenysége során halkán és diszkrétan, de amikor lehetett, ki is játszhatta. Akkor pedig éppen lehetett. Felülmúlhatatlan volt a bőrtünetek és általános betegségek közötti összefüggések mezéjén.

Persze nem arról van szó, hogy a manapság rendelkezésre álló paraklinikai lehetőségek értékét egy fikarcnyival is csökkenteni akarnánk, csupán felhívni a figyelmet a kórisma keresésének sok buktatója miatt amúgy sem könnyű, sokszor úttalan úttján arra a lehetőségre, ami – valánánk be férfiasan – kezdett feledésbe merülni: látható kis külső jelek alapján megpillantani a diagnózishoz vezető, de

ugyanakkor haszontalan kerülők és lehetőleg zsákutcák nélküli utat.

Ars medici – mert tényleg nem mindenki képes erre.]

Szőcs Károly dr.

A melanoma malignum előfordulási gyakorisága és a túlélés Skóciában: epidemiológiai tanulmány. MacKie, R. M., Bray, C. A., Hole, D. J. és mtsai (Dept. Dermatol. Univ. Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Anglia; e-mail: R.M.Mackie@clin-med.gla.ac.uk): Lancet, 360, 587-591.

A szerzők az invazív primer cutan melanoma malignum (mm.) incidenciáját és a betegek túlélését kívánták felmérni azok körében, akik betegséget Skóciában 1979–1998 között kórisméztek. A vizsgálat oka az, hogy a mm. előfordulása a világ több részén (Ausztrália, USA, Skandinávia stb.) egyre gyakoribb. Skóciában 1979 óta a Skót Melanoma Bizottság (SMB) gyűjtötte össze a mm. incidenciájára vonatkozó adatokat és a túlélést befolyásoló prognosztikai faktorokkal. Az SMB epidemiológusok, dermatológusok, patológusok, sebészek részvételével működik. A csoport feladata az, hogy összegyűjtse a részletes klinikopatológiai adatokat és kövesse a Skóciában kórismézett invazív primer cutan mm.-ban szenvedő betegeket. Az SMB a fenti időben 8830 betegről (3301 férfi, 5529 nő) kapott adatokat.

A mm. patológiai diagnózisra idején azonosították az Orsz. Betegbiztosító Int. és a magánszféra betegeit. Az összes patológus egy regisztrációs ívet töltött ki az mm. kórisméje idején, és a helyi koordinátorhoz juttatták el. Minden naptári év végén az összes patológiai osztály eredményeinek utánanéztek, hogy az mm. excíziójának teljességet megerősítsék, és egyeztettek az eredményeket a Skót Rákregiszterrel. A szerzők az mm. kórisetek klinikai megjelenését, azok patológiai képeinek leírását és a sebészeti kezelés részleteit kiegészítették és adatbázisukba helyezték. A szerzők a diagnózist követően 2, 5, 10, 15 és 20 év után részletes követéses információt kértek.

Az eredmények szerint 1979–1988 között mindkét nemben növekedett az mm. előfordulása. A mm. előfordulási gyakorisága kifejezett emelkedést mutatott férfiak esetében a törzsi lokalizációt illetően, majd ezt követte a fej-nyak régió. Nőknél a lábszári mm. kórisetek száma nőtt meg; náluk az SSM (= superficial spreading melanoma) típusú tumorok fordultak elő gyakrabban a többi típushoz ké-

pest. A 1,5 mm-nél vékonyabb tumorok száma főleg a nőbetegek körében lett gyakoribb. A korcsoporttal és tumorvastagsággal az öt éves túlélési idő mindkét nemben kapcsolatot mutatott; a férfi betegek esetében a 1,5 mm-nél vékonyabb tumorral bíró betegek túlélési aránya 93% volt a > 3,5 mm-es tumorokkal bíró betegek 47%-ával szemben. Nőbetegek esetében ez 97%, ill. 55% volt, és a különbség a tízéves nyomon követés során is fennállt. Az egyik összeállítás megállapítása szerint az 1979–1993 között 3 évenként kialakított periódusokban a túlélés szignifikánsan javult mindkét nem esetében. Az 1979 és 1993 között vizsgált öt éves túlélési arány a férfi betegek esetében 58%-ról 80%-ra, a nőbetegek esetében 74%-ról 85%-ra emelkedett.

Az SMB megállapítása szerint a populáció mm. mortalitása férfiak esetében 1,9/10⁵ volt évenként a vizsgálat elején és végén egyaránt, ugyanakkor a 65 évnél fiatalabb férfiak esetében a mortalitás 1,2-ről 1,35-re emelkedett. Az összes nőre vonatkoztatott mortalitás 1,9-ről 1,85/10⁵-re csökkent; ugyanakkor a 65 évnél fiatalabb nők esetében az adatok 1,3-ről 1,15-re estek.

Az eredmények egyértelműen amellel szólnak, hogy mindkét nemben az invazív mm. kórisetek számának állandó emelkedése figyelhető meg. A növekedés aránya gyorsabb volt a férfiaknál mint a nőknél, és minden tumorvastagságot érintett az előbbieket esetében. Nők esetében csak a 1,5 mm-nél vékonyabb tumorok gyakorisága növekedett. A nőbetegek a férfiaknál gyakrabban reagáltak a szekunder prevencióra, és ez azt sugallja, hogy a szekunder prevenció kampány korai diagnózist eredményez.

A tanulmány során kitűnt, hogy az mm. leggyakrabban a nőbetegek lábszárán volt megfigyelhető, és ez hisztogenetikai beosztás szerint SSM volt. A 1,5 mm-nél vékonyabb tumorok incidencianövekedésre volt a legnagyobb. A vastagabb tumorok előfordulási gyakorisága nők körében nem változott.

Az öt, tízéves tünetmentes túlélési arány a primer sebészeti beavatkozás idejében 1,5 mm-nél vékonyabb mm. esetében kedvezőbb mint vastagabb mm. esetén.

Egyértelműnek tűnik, hogy a sebészeti eltávolítás idején 3,5 mm-nél vastagabb tumorral bíró betegek öt, tízéves tünetmentes túlélése meredeken esik. Ez felhívja a figyelmet a korai, vékony és gyógyítható mm. tüneteivel kapcsolatos képzet, oktatás fontosságára.

Schneider Imre dr.

Extrapulmonalis tuberculosis

BCG-lymphadenitis. Goraya, J. S., Viridi, V. S. (Department of Pediatrics, Government Medical College Hospital, Sector 32 B, 160047 Chandigarh, India; Postgrad. Med. J. 2002, 78, 327.

A BCG (Bacille Calmette-Guérin) vakcináció 1921 óta használatos a tbc megelőzésére; 1974 óta alkalmazása kiszélesedett a fejlődő országokban a gyermekgümőkór elleni harcban. Ez az oltóanyag ritkán okoz komolyabb mellékhatást. Leggyakrabban lymphadenitis alakulhat ki az azonos oldali regionális nyirokcsomókban, melynek sorsa vagy spontán regresszió, vagy további duzzadás és suppuratio.

A vakcina ic. bejuttatása után a BCG gyorsan terjed a nyirokutakon át a környéki nyirokcsomókig, amit haematogen disseminatio követ, s ennek eredménye a különböző szervekben kialakuló igen kis kiterjedésű góc képződése. Ez a sikeres BCG-vakcinációt kísérő „normális BCG-itis”. Az oltás helye s az ehhez csatlakozó nyirokcsomóválasz mintegy elsődleges komplexust képez (hasonlóan a tüdőtbc-hez). E szubklinikai lymphadenitis leggyakrabban spontán regresszióba kerül.

Egyébként a gyakorlatban akkor beszélünk BCG-lymphadenitisről, ha a nyirokcsomó duzzanata eléggé nagy ahhoz, hogy könnyen tapintható legyen, s így felkelti a szülőök aggodalmát. E jelenség kialakulhat már 2 héten belül, de többségükben a határ inkább fél év (de lehet akár 2 év is). Több, mint 95%-ban az azonos oldali axillaris nyirokcsomók duzzadnak meg, melyhez néha csatlakoznak a supraclavicularis vagy a nyaki régióban levők is (ez utóbbiak esetleg az axillarisok nélkül is érintettek lehetnek). A kialakult elváltozásokhoz a vakcina részéről hozzájárulhatnak az alábbiak: reziduális virulencia, viabilitás (az élő és elölt baktériumok aránya), valamint a vakcina adagja. A szervezet részéről pedig: a kapó életkora, immunológiai válasza, valamint az oltott épségesség jellegzetességei.

A BCG-lymphadenitis lefolyása kétféle. Az egyik az egyszerű, non-suppurativ lymphadenitis, mely spontán rendeződik. A másik – a supparativ forma – 30 – 80%-ban fordul elő, s különösen újszülöttekben gyakori. A kórismézés az alábbiakon alapul: a kórelőzményben BCG-vakcináció van, a fent részletezett helyeken nyirokcsomó-duzzanat, mely nem érzékeny s nem kíséri hőemel-

kedés vagy rossz közérzet. Kétes esetben tübiopszia jön szóba.

Kezelés: a nonsuppurativ forma nem igényel terápiát. A suppurativ esetekben viszont – miután gyakran szövődnek sinus képződéssel járó spontán perforációval, melynek gyógyulása több hónapig tarthat – túsípiratio javallt ezek elkerülésére és a gyógyulás gyorsítására, akár ismételt is. Ugyanakkor antibiotikumok vagy anti-tuberculoiticumok adása a gyakorlatban nem vált be. Szóba jön még a sebészi kimetszés is általános érzéstelenítésben, főleg kisgyermek és csecsemők esetében, de erre ritkán kerül sor, elsősorban akkor, ha a túsípiratio nem sikeres.

Major László dr.

Hematológia

Egyedi BCR-ABL gén mutáció tirozin-kináz-inhibitor STI571 rezisztens Ph⁺ akut lymphoblastos leukaemiában. Hofmann, Wolf-K. és mtsai (Division of Hematology/Oncology, Cedars Sinai Res., Institute, and Department of Pathology, UCLA School of Medicine, Los Angeles, California, USA; Department of Hematology, Univ. Hospital, Frankfurt am Main; Novartis Pharma AG. Nürnberg, Németország); Blood, 2002, 99, 1860-1862.

Az ABL-szelektív tirozin-kináz-inhibitor STI571 (Glivec) egyedülálló terápiás szer krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisának terápiájában, amit 1993 óta több vizsgálatban igazoltak. Kiderült az is, hogy ezenkívül Ph⁺ akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) is hatékony, ha nem is olyan mértékben, mint CML-ban. Mindkét leukaemia a p210^{BCR-ABL} vagy p190^{BCR-ABL} fúziós gének következtében képes az BL tirozin-kináz kóros mértékű expressziójára és aktivációjára.

A Ph⁺ ALL racionális terápiájának alapja az lenne, hogy szelektív módon kötődik az ABL tirozin-kináz adenosin-tripfoszfát (ATP) locusához, ezzel megátolja az onkoprotein jelátvitelét, ilyképpen felfüggeszti a kóros leukaemiás sejtek szaporodását. ATP kapcsolódása az ABL-kináz katalitikus doménjához a BCR-ABL autofoszforilációjának következménye. Az ABL-kináz aktivációs spirálja tartós Asp-Phe-Gly motívumot tartalmaz, és kritikus szerepe van a fehérje katalitikus aktivációjának szabályozásában.

A kérdés az volt, hogy az STI571-gyel szembeni rezisztencia ezen kritikus régiók mutációjának következménye-e; ezért az ATP-kapcsolt és ezt kódoló ABL-kináz domén nukleotidszekvenciáját vizsgálták Ph⁺ ALL identikus csontvelőben STI571 kezelés előtt és után.

Még a vizsgálatok elkezdése előtt mások arra hívták fel a figyelmet, hogy az STI571-rezisztencia CML-ban egyetlen aminosavcsere következménye az ABL-kináz doménban (Thr315Ile), ami lényeges az STI571 kapcsolódásában. Azt észlelték, hogy ebben szerepe van a Glu255Lys eltérő locusának, aminek mutációja gyakran fordul elő Ph⁺ALL betegekben STI571 terápia után.

Ph⁺ALL beteg csontvelőjében 30 komplementer DNS-t analizáltak 714 bázispár (bp) ABL-régió direkt szekvenálási módszerrel, mégpedig az ATP-kapcsolódás helyén és a kinázaktivációs spirálban. Ennek eredményeképpen egyetlen pontmutáció derült ki a 1127 nukleotidában (1127G > A), aminek következtében a 255-es lizin (mutáns) glutaminsavval (vad típus) cserélődött fel. Ez a mutáció STI571 terápia után 6 betegben derült ki, viszont hiányzott a többiben, ideszámítva azokat az identikus csontvelőket, melyeket az STI571 terápia elkezdése előtt vizsgáltak. Sőt az egyik csontvelőben, mégpedig általában ALL-ban (cALL) egyetlen pontmutációt találtak az 1308 nukleotidában (1308 > T), aminek eredményeképpen a 315 izoleucin (mutáns) treoninnal vad típus cserélődött fel. Ez azért volt szokatlan, mert a sejtek CD33-at expresszálnak, ami sejtfelszíni fehérje a myeloid sejteken. Ezt a mutációt CML-ben már régebben közölték. Viszont nem fordult elő mutáció a kinázaktivációs spirál kódoló régióban.

In vitro adatok szerint az ABL-kináz reaktivációja lényeges mechanizmus az STI571 növekedést gátló effektusának megszüntetésében. Vég-eredményben az ATP-kapcsolódás locusának vagy a kinázaktivációs spirálban a mutációja magarázza a rezisztencia keletkezését. 9 közül 6 esetben Thr315Ile mutáció derült ki STI571 rezisztens CML-ban.

Ez a folyamat nem érinti az ATP kapcsolódását (Tyr272 és Tyr276), viszont megváltoztatja a treoninmaradékot, aminek kritikus hidrogénkötés a következménye a STI571-gyel. Ez utóbbi eredményeképpen megszűnik az STI571 kapcsolódása a BCR-ABL-hez. Az STI571 nem gátolja a BCR-ABL foszforilációját transzferált mutáns BCR-ABL^{Thr315 293T} sejtekben. A folyamatban lényeges szerepe van egy zseb keletkezésének az ABL ATP-

kapcsoló helyéhez, aminek téralkati változás lesz a következménye, melynek során az STI571 kapcsolódás aktivitása csökken. Viszont az is igaz, hogy sem a Tyr272-t, sem a Tyr276-ot nem érinti a Glu255Lys mutáció. Nem észleltek mutációt azokban a betegekben, akik STI571-re primeren rezisztensek voltak, azt hangsúlyozva, hogy a rezisztens klón szelekciójához direkt interakció szükséges STI571-gyel. Végeredményben az STI571 kezelés során 9 esetből 6-ban derült ki a Glu255 szubsztitúció.

Az eredményeket közben mások is megerősítették, vagyis Glu255Lys és Thr315Ile mutáció a BCR-ABL génben mindenképpen szükséges ahhoz, hogy STI571-gyel szembeni rezisztencia kialakuljon, de további *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok mindenképpen szükségesek.

Bán András dr.

Közlekedésbiztonság

Gyógyszerek és drogok a közúti forgalomban. Diabetesek és fájdalommal rendelkező páciensek mint autóvezetők? Schlenger, R., München, Németország Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1928.

Az osztrák gyógyszerészcamara 2002 júniusában szimpóziumot tartott Innsbruckban arról, hogy vezethetnek-e a közúti forgalomban olyan emberek, akik valamilyen betegség okozta fájdalmuk csökkentésére erős fájdalomcsillapítókat szednek. Ez a szimpózium foglalkozott a diabetesek gépkocsivezetésével is. A kongresszusról a müncheni Schlenger rövid áttekintést adott a DMW 2002. évi 38. számában.

A fájdalomcsillapítók kérdésében Ingrid Lindner aneszteziológus beszámolójának főbb megállapításait idézi. Ezek szerint a morfium és rokon vegyületei egyformán hatnak a kognitív és motoros funkciókra és a betegek hangulatára. Ezért különbséget kell tenni, hogy ezen gyógyszerek akut vagy krónikus hatásával kell-e számolni. A lassan felszívódó készítmények esetében a hatás 3–7 nap alatt fejlődik ki, a mellékhatások is ekkor jelentkeznek, mindezeket figyelembe kell venni a megítélésben, továbbá arra is kell ügyelni az orvosnak, hogy a közlekedésben részt vevő betegnek milyen az általános egészségi állapota, látása, hallása, van-e esetlegesen valamilyen egyéb társbetegsége, fogyaszt-e rendszeresen alkoholt. Az alkalmazott gyógyszerek esetében

különösen az akut hatás elbírálása fontos, ilyenekre ambuláns műtétek, hevenyen elszennvedett traumák esetében kerülhet sor, mindezen szerek (fentanyl, tramadol, codein, methadon, buprenorphin, morphin, pethidin) a vezetői képességet beszűkítik, így a baleset veszélye fokozódhat.

A diabetesek vezetési problémáiról Monika Lechleitner professzornő beszélt és hangsúlyozta azt, hogy a diabetikus gépjárművezetését az idült szövődmények, valamint a hypoglykaemia kockázata egyformán befolyásolhatják. Rövid kis ajánlást is említett a kormány mögé ülő diabetikus számára. Ezek a következők: utazás előtt és alatt a vércukorszint ellenőrzése feltétlen szükséges, 90 mg/dl (5 mmol/l) érték alatt az utazást nem célszerű megkezdeni. Útközben feltétlenül szükséges a vezetőnek esetleges hypoglykaemia kivédésére gyorsan felszívódó szénhidrátot magánál tartania, alkoholfogyasztás mindenképpen tilos. Ha hosszabb utazásról van szó, 2 óránként rövid megszakítást kell tenni, és a diabetikus ne vállalkozzék hosszabb éjszakai vezetésre. Ezen feltételek betartása mellett bebizonyosodott, hogy a gépkocsit vezető diabetikusok nem növelik a közlekedési balesetek számát. Az inzulinnal kezelt betegek esetében célszerű a gyorsabb hatású inzulinanalógok használata, a per os antidiabeticumok közül pedig a glinidkészítmények fogyasztása. Ha a diabetikus beteg egyidejűleg hypertoniás is, különösen az antihypertensív szerekkel való beállítás fázisában kell ügyelni a nagyobb vérnyomás-ingadozások elkerülésére.

Iványi János dr.

Nephrologia

IgA-nephropathia. Donadio, J. V. és mtsai (Division of Nephrology, Dept. of Medicine, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Stable 7-22, Rochester, MN 55905, USA); N. Eng. J. Med., 2002, 347, 738-748.

Az IgA-nephropathia egy aránylag újonnan leírt betegség, 1968-ban közölte először Berger és Hinglains. Manapság a primer glomerulonephritisek leggyakoribb formája. A primer IgA-nephropathia immunkomplex glomerulonephritis, melyet a glomerulusokban immunhisztokémiai módszerrel kimutatható IgA-depozitumok jellemeznek. Más betegségek is társulhatnak a glomerularis IgA-depozícióval, ezek közül a leggyako-

ribb a Schönlein-Henoch-purpura, melyet többen az IgA-nephropathia szisztémás formájának tartanak.

A betegséget sokáig benignus lefolyásúnak tartották, azonban mára kiderült, hogy sok esetben végstádiumú vesebetegséghez vezethet.

Az IgA-nephropathia általában a második és harmadik évtizedben jelentkezik, de bármely életkorban kialakulhat. A földrajzi eloszlása változatosságot mutat: Ázsiában magasabb az aránya, míg Európában az arány alacsonyabb, az USA-ban még kisebb. A férfiak aránya Japánban kétszerese a nőkének, míg Észak-Európában hatszorosa az arány. A jelentős földrajzi különbségek kialakulásához, a vesebiopsziás szokások is hozzájárulnak. Japánban tünetmentes mikroszkópos haematurias vagy proteinurias betegekben is gyakran elvégzik a biopsziás vizsgálatot.

A betegség kóroereje nem ismert. Egyetlen fertőző vagy egyéb környezeti ágenssel sem sikerült kapcsolatba hozni. A familiáris formák esetén találtak bizonyos genetikai markereket, melyek a betegek többségében előfordulnak. Úgy gondolják, hogy e genetikai eltérések és környezeti tényezők együttesen alakítják ki a betegséget.

A betegség patomechanizmusában jelentős a mucosalis immunvédekezés károsodása, mely a csontvelőben az IgA1-es típusának fokozottabb termelődéséhez vezet. Ugyanakkor a májban a molekula lebontása is zavart. Ennek valószínűleg a béta 1,3-galaktozil-transzferáz aktivitás csökkenése az oka. Az IgA-molekulák alotta immundepozitumok a veseben található. Jellegzetes hely a mesangium; ezt a mesangiumban megtalálható IgA1-receptorok magyarázhatják. Ezek a receptorok nagy affinitást mutatnak a nem galaktozilált IgA-molekulákhoz. A depozitumok gyulladási folyamatot indítanak a mesangiumban.

A betegség fénymikroszkópos jelei nem specifikusak: a mesangium kiszélesedett, sejtűs és a mátrix is felszaporodott. Emellett diffúz endocapillaris proliferáció, szegmentális sclerosis és necrosis is előfordul. A diagnózis leglényegesebb lépése az immunfluoreszcens vizsgálat, mely kimutatja az IgA-depozíciót. IgM, IgG, C3, lambda- és kappa-típusú könnyű lánc is társulhat lényegesen kisebb arányban. Elektronmikroszkóppal denz depozitumok mutathatók ki a mesangiumban. Másodlagosan tubulointerstitialis eltérések is észlelhetők: interstitialis fibrosis, tubularis atrophia, interstitialis gyulladás stb. E jelek azonban lényegesek a betegség prognózisának megítélésében.

A betegek jelentős részében kezdetben tünetek nem észlelhetők. Szűrővizsgálatok, vagy egyéb okból végzett vizsgálatok során derül ki a mikroszkópos haematuria és porteinuria. Kiseb arányban a betegség agresszív módon jelentkezik makroszkópos haematuriával (mely gyakran felső légúti infekció után jelentkezik), jelentősebb proteinuriával, deréktáji fájdalommal. Az esetek 20%-ban a diagnózis pillanatában már beszűkült vesefunkció észlelhető. A betegség vesebiopszia alapján diagnosztizálható.

A betegség lefolyása jellemzően idült, lassú progressziójú, azonban a benignus formától az agresszív, gyorsan veseelégtelenséghez vezető formáig változhat. A prognózist a magas vérnyomás megjelenése, magas hisztopatológiai score, perzisztens mikroszkópos haematuria és az 1 g/nap mértéket meghaladó proteinuria, a diagnózis pillanatában észlelt beszűkült vesefunkció rossz irányban befolyásolja.

Jelenleg vizsgálják az angiotenzin-konvertáló enzim polimorfizmusa és a betegség lefolyása közti összefüggést.

A sokáig jóindulatúnak vélt betegség kezelése csak az utóbbi időkben vált jelentősebb kutatások témájává. Ma elfogadott, hogy a diszkrét vizeleteltérésekkel, hypertonia nélkül jelentkező betegség kezelést nem igényel, a beteget éveken át követni kell. A betegek több mint 23 százaléka teljes remisszióba kerül.

A progresszív betegséget azonban kezelni kell. Ma az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók (ACEI), kortikoszteroidok és a n-3 telítetlen zsírsavak jelentik a kezelés alapját.

Az ACEI-okkal kapcsolatban három jelentősebb tanulmány bizonyította proteinuriát csökkentő hatásukat a betegségben, de a vesefunkciók javulása nem következett be. A kortikoszteroidok szintén jelentős mértékben tudják mérsékelni a fehérjevizeletet. A vesefunkcióra való hatásukat tekintve azonban megoszlanak a vélemények. Jelenleg folyik Olaszországban egy tanulmány, mely az azathioprinval való kombinációjukat vizsgálja. A halolaj – mely n-3 telítetlen zsírsavakat tartalmaz – hatékonyságát nagy randomizált, placebo-kontrollált tanulmányban bizonyították súlyos (napi proteinuria > 1 g és a szérumkreatinin 265 μmol/l felett volt) IgA-nephropátiás betegekben.

Más gyógyszerek alkalmazásáról is vannak közlemények: intravénás immunglobulinok, plazmaferézis, mycophenolate mofetil és intravénás szteroid + cyclophosphamid kombi-

nációja. Ezeket a módszereket azonban kontrollált tanulmányokban még nem vizsgálták. Fontos kérdés, hogy el kell-e végezni a tonsillectomiát ezekben a betegekben. Különösen Franciaországban van hagyománya ennek az eljárásnak, de a hatékonyságát bizonyító tanulmány még nem született.

A végstádiumú veseelégtelenség állapotában szóba jön a vesetranszplantáció. Mind a vese, mind a recipiens túlélése jó ezekben az esetekben. Öt éven belül a donorvesében az esetek 20–60%-ában kialakul a betegség, mely a graft elvesztéséhez vezet az esetek több mint 15%-ában. Fontos kérdés, hogy melyik az a gyógyszer az immunszuppresszáns hatású szerek közül, amelyek legjobban akadályozza a betegség kifejlődését.

A primer IgA-nephropathia differenciáldiagnosztikájában a fent említett Schönlein–Henoch-purpura és a vékony basalmembran betegség jön szóba, ugyanakkor a szekunder formákat is ki kell zárni.

Móczár Csaba dr.

Onkológia

Az inoperábilis epeúti rákok palliatív kezelése. Gerhard, T., Mey, U., Sauerbruch, T., Dumoulin, F. L. (PD Dr. med. F. L. Dumoulin, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Németország e-mail: dumoulin@uni-bonn.de): Dtsch. med. Wschr., 2002, 127, 1835–1839.

Az epeúti rákok a viszonylag ritka malignus daganatok közé tartoznak (3/100 000 alatt). Felosztásukban a distalis és a (peri)hilaris (Klatskin-) daganatokat különböztetik meg. Diagnózisukban az ultrahang és az ERCP játszik döntő szerepet, a CT és az MR elsősorban az elkülönítő kórismezésben fontos.

A kezelésben a legjobb kilátásokat (amennyiben a folyamat és a beteg alkalmas rá) a műtét adja, a megfelelő epeszigmentum és májterület resectiójával és biliodigestív anastomossissal, újabb esetben allogén májtranszplantációval kombinálva. A sebészi eredményeket nemcsak a rigorózus betegkiválasztás, hanem a neoadjuváns radiokemoterápia is javítja.

A biliaris drainage a betegek palliatív kezelésében meghatározó jelentőségű. Célszerűbbnek tűnik az en-

doszkópos utat választani, bár az utóbbi években a percutan fémstentek is kiváló eredményeket adnak, s egyre több adat van a belső drainage érdekében végzett kombinált („randevú”) beavatkozásokról is. A cholangitis és sepsis elkerülése érdekében kétoldali drainage javasolt, vagy akár a cholangiogram halasztása (nem megfelelő desicterizálódás esetére) is csökkenti a szövődeményeket. A fémstentek mellett sok érv szól: kevesebb reimplantatio szükséges, a hospitalizációs idő rövidebb, tágabb lumen biztosítható, ami tovább tartható fenn, s tumoros benővéskor módnyílik ballonos tágításra, lézerkezelésre, műanyag stent bevezetésére. Új locoregionális módszer az intraluminális fotodinamias kezelés, fényérzékenyítő anyag iv. adásával és endoszkópos lézerbesugárással.

A kemoterápiában a leggyakrabban alkalmazott szer az 5-fluorouracil, leukovorinnal, interferon-alfa-2β-vel kombinálva. A streptozotocin, antraciklinek és a mitomycin hozzáadása a hatást fokozza, de a mellékhatásokat is növeli. A cisplatin és a taxánok hatása nem meggyőző, de a gemcitabin ígéretes, ugyanakkor az irinotecan hatástalannak bizonyult. Összességében a folyamatok kemorezisztensnek, vagy legalábbis kevésbé érzékenyek tekinthetők.

A sugárkezelésben a percutan irradiáció hatása felülmúlja az endoluminalis branchytherapiát. Az intraoperatív sugárkezelés speciális feltételekhez kötött. Az intraarterialis kemoterápia – sugárkezeléssel kombinálva is – javítani látszik a túlélésen, de a kis esetszámok miatt végleges következtetések levonása nehéz.

Összefoglalva megállapítható, hogy az epeúti rákok [az epeúti rákok is – Ref.] interdisciplinárius kezelést igényelnek. Első lépésben mindig meg kell vizsgálni a célszerűen centrumokban végzett műtét lehetőségét, ennek lehetetlensége esetén mindenképpen biztosítani kell megfelelő drainage révén az epeelfolyást. A locoregionális módszerek (fotodinamias kezelés, radioterápia) kevesebb mellékhatással járnak, mint a kemoterápia, s nemcsak az életminőségen javítanak, hanem a túlélés meghosszabbodásával is járnak.

Pikó Béla dr.

Orvostörténelem

„Mint egy száműzött kell éljek” – Beethoven süketisége. Zenner, H. P. (Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Kli-

nik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, D-72076 Tübingen, Németország): Dtsch. Ärztebl., 2002, 99, A 2762-2766.

„Mihelyt halott leszek” – kérte Beethoven orvosát, J. Adam Schmidt professzort, hogy – „betegségemet leírja, ... hogy amennyire legalább lehetséges, a világ velem halálom után megbékéljen...” Ezt írta Beethoven 32 éves korában, 1802. október 6-án heiligenstadti végrendeletében.

Beethoven 28 éves korában máris nagyothalló volt. Életének utolsó éveiben pedig teljesen süket – ami az elképzelhető legsúlyosabb csapás a zenei zseni számára. 1798-ban írott D-dúr zongoraszonátája (Op. 10) „largo e mesto” talán sejtet valamit a küszöbön álló emberi tragédiából. 1801-ben pedig maga ecseteli tüneteit: nagyothallás a magas hangok kiesésével és a beszéd megértésének vesztése, kínzó fülzúgás, hangtorzulás és hangtúlérzékenység (hyperacusis). Barátjának, F. G. Wegelernek küldött levelében pedig így ír: „Az irigység démona egészségemmel csúnya játékot űzött, ugyanis hallásom három év óta egyre gyengébb lett ... csak zúgnak-csengnek füleim éjjel, nappal... Nyomorúságosan töltöm napjaimat. Két éve kerülök minden társaságot, mert nem tudom elmondani, hogy süket lettem. Lenne valami más foglalkozásom, úgy menne még, de nálam ez szörnyű egy állapot ... A hangszerek és az énekes magas hangjait már nem hallom, ha valamivel távolabb vagyok, a zenekar fúvósait sem. Néha ugyan hallom a beszélőt, aki halkán beszél, de a szavait nem, és mégis, mihelyt valaki kiált, kibírhatatlan számomra.”

Kant úgy fogalmazott, hogy a gyenge látás elválaszt a dolgoktól, a gyenge hallás ezzel szemben az emberektől. Beethoven leírja a nagyothallást mint betegséget és a nagyothalló jellegzetes szociális izoláltságát, ami a szó legszorosabb értelmében kétszeresen láthatatlan: nem látható, és az érintett láthatatlanná válik. Beethoven visszavonul a hallók világból, s véle párhuzamosan, feltartóztatlanul elvész emberi lényének és létének is egy része.

Beethovennek öngyilkossági gondolatai is voltak a csupán művészete tartotta vissza, és sikerült talán a lehetetlen: összeegyeztetnie a hallás elvesztését és a zeneszerzést. Orvosa gyógykúrát ajánlott – mit is lehetett volna abban az időben? – majd 35 évesen papírra veti az 5. szimfóniát. A hozzáfűzött szöveg így hangzik: „Így kopogtat a sors a lelkünkön” Beethoven még nem teljesen süket, de az oda vezető úton van.

A szerző részletesen vázolja a hallás mechanizmusát (méltatva Georg Békésy Nobel-díjas munkáját, megírva továbbá, hogy a nációk miatt kellett elhagynia Németországot).

Beethoven „kezelése” 1800-ban vette kezdetét a kor színvonalának megfelelően: mandulaolaj fülcseppek és tormás vatta alkalmazása, utána bizonyos teák és ún. vezikátorok is, amelyek hólyagképzést okoznak a bőrön; úgy gondolták, hogy a hólyagocskák eltűnésével el fog tűnni a betegség is. Végül langyos Duna-fürdőköt rendeltek, ami után fülzúgása állítólag csökkent volna. [Ref.: *Nehéz lenne megmosolyogni is!*]

És a zseni Beethoven 1812-ig befejezett 9 szimfóniája közül 8-at. A fenti körülmények mellett!

1814-ben pedig, a metronom feltalálója, Johann Melzel egy hallócsővel ajándékozta meg, ami valami keveset átmenetileg ugyan segített, de a rohamosan közelgő, végleges süketiséget feltartóztatni nyilván nem tudhatta. Ebben az évben lépett fel nyilvánosan utoljára, és játszott zongorán.

Simrock (a kiadó) szerint jobb oldalt teljesen süket, bal oldalt talán csekély hallása még lett volna. 1816-tól kezdve azonban csak írásban tudtak értekezni. Ha pedig összehasonlítjuk 1812-ben, 1815-ben és 1818-ban készült portréit, úgy tűnik, 20 évet öregedett. 1819-ben a svéd költő Atterbom azt írja, hogy Beethoven „földsüket”. 1824. május 7-én pedig Beethoven utoljára állt a karmesteri dobogn, de a zenekar nem az ő vezényletét követve játszott, és a tapsolók felé vállánál fogva kellett fordítani.

Beethoven teljesen süketen és a világtól visszavonultan írta 9. szimfóniáját: a zene nyelvén mondva el azt, amit a teljes hallásvesztett már nem mondhatott el szavakkal.

Süketiségét leszámítva is beteg volt. Előzményében kanyaró és himlő szerepel. Az 1812-ben készült maszkján himlő okozta hegek ismerhetők fel. 1798-ban hastífusza volt. 1797–1802 között Schmidt professzor reumás panaszokat jegyzett fel, ahol persze nem világos, mennyire fedí mai hasonló fogalmainkat. 1802-ben gyakori orrvérzések és infekciók, valamint asthma bronchialeben szenvedett. [Ref.: *Ez utóbbi nem spasticus bronchitis volt-e?*] 1810-ben koponyasérülés esés folytán. Kifejezett myopia miatt –1,5 és –4 dioptriás szemüveget használt. Leveleiben pedig nemcsak nagyothallásról panaszkodott, hanem alhasi fájdalomról és görcsökről. A már említett furdókat erre való tekintettel is rendelték, amit ma pankreatitisszel magyaráznak. 1821-től icterus, 1825-től pedig hae-

moptoe is társult hozzá. [Ref.: *Sajnos, a boncjegyzőkönyv közölt része csak a hallószervre vonatkozó részeket tartalmazza.*]

Életének utolsó hetében meglátogatták, szinte kompenzálva hosszas szociális izoláltságát. 1827. március 23.: „Bágyadtan és rossz állapotban feküdt, időközben mélyen sóhajtozva, és egyetlen szó sem hagyta el ajkát – verejték ülte meg homlokát”, így Ferdinand Hiller, a költő. Még aznap aláírta, félig szunnyadva, utolsó végrendeletét.

1827. március 24-én délután, a bécsi égen felvonuló tomboló vihar festette alá Beethoven távozását az élők sorából.

[Ref.: *nem tért ki a hallás részletesen ismertetté fiziológiájára, sem arra a részre, amelyből a szerző kifejti, hogy sem lues, sem thyphus Beethoven süketiségéért felelőssé nem tehető. Mint fül-orr-gégész úgy véli, hogy az említett otosclerosis sem lehet oki tényező; ami pedig a felvetett, esetleges Paget-kórt illeti, az az 1863-ban exhumált és rekonstruált koponyáról készült gipszlenyomaton látható koponyacsontmegvastagodás alapján merült fel, s így akár rekonstrukciós hibából is származhatott. Végülis a rendelkezésre álló adatok alapján mindmáig nem (volt) lehetséges Beethoven süketiségének valódi okát tisztázni.*]

Arra a befejező részre sem tért ki, a Ref., amelyben a szerző felsorolja, mi mindent lehetne tenni ma egy, a Beethovenhez hasonló személy és kórkép esetében: *fülések kenyere ez.*

Ref. célja volt a zenei zseni süketiségéről szóló, fül-orr-gégész által írott közlemény ismertetésével eszünkbe juttatni, hogy a rosszul hallók milyen súlyos szociális izolációban sodródva kénytelenek élni, s talán több emberi együttérzéssel elviselhetőbbé tehető életük, különösen akkor, amikor nagyothallásukon kívül más betegséggel is kell küszködniük.

A referált írás jó alkalom lehet zenekedvelőknek az említett zeneművek újbóli meghallgatásra is.]

Az imént referált közleményhez kapcsolódó 3 olvasói levél jelent meg a lap egy későbbi számában. Az első levélíró azt írja, hogy a cseh Smetana, valamint a hallei Robert Franz – hasonlóan Beethovenhez – süketen is jeleset alkottak; s pl. Smetana nevezetes munkáját, a Moldvát ugyancsak süketen komponálta. A levélíró úgy véli, hogy a Beethoven süketisége jelentette izoláltságból sarjad(hat) ki azon sajátos stílus, a romantikus zene kezdetét jellemezte.

A második levélíró rámutat arra az igen fontos anamnesztikus adatra, miszerint a nagy zeneszerző alkoholist volt. Ennek kettős jelentősége

lehetett, ugyanis az alkohol toxikus hatása az idegsejtekre, másrészt Beethoven májcirrhosis és krónikus pancreatitis következtében hunyt el. Beethoven azonban nem volt iszákos korhely (Trunkenbold), hanem ún. jóléti ivó, aki minden étkezéskor bort vagy sört ivott. Kezelőorvosai pedig arról beszéltek, hogy vízzel hígított borral, vagy sörrrel értsenek egyet. Egyébként Beethoven alkoholista apa sarja, már 11 évesen a fogadóba menekült erőszakos apja elől. Egy többgenerációs alkoholista családból származva – ahol a gyermekek általában nem sokra viszik – Beethoven pályája a csodával határos.

A harmadik levélíró kifogásolta a szerző azon állítását, miszerint Békésy a nációk miatt kényszerült elhagyni Németországot. Békésy soha nem volt német lakhelyű, s 1923–1946 között a magyar postai igazgatóság szolgálatában állott, s a nációk uralma alatt (1937-ben) Leibnitz-éremmel tüntették ki. Sem Németországból, sem Európából nem üzték el. [Ref.: Bizonyára a bolsevizmus fenyegető árnyéka elől távozott. Békésy itt között életrajzi adatai megfelelnek a magyar olvasó által is ismerteknek.]

Szőcs Károly dr.

Reumatológia

Ultrahanggal vezérelt extracorporalis lökéshullám-terápia plantaris fasciitisben. – Véletlen választáson alapuló ellenőrzött kísérlet. Buchbinder, R., Ptsznik, R., Gordon, J. és mtsai [Dept. Clinical Epidemiology, Suite 41, Cabrini Medical Center, 183 Wattletree Rd. Malvern, Victoria, Ausztrália 3144 (e-mail: rachel.buchbinder@med.monash.edu.au.)]: JAMA, 2002, 288, 1364-1372.

Plantaris fasciitis, a sarok plantaris felszínének fájdalma, nyomásérzékenysége a futók kb. 10%-ában, az általános népesség ugyancsak kb. 10%-ában fordul elő valamikor az élet során. A sarokcsont radiológiai kimutatható tuskéja az esetek felében észlelhető, azonban ezt a panaszmentes egyének 10–27%-ában is meglik. A sarokfájdalom az esetek 80%-ában 12 hónapon belül megszűnik.

Sokféle kezelést alkalmazunk. Ezek: nyugalom; jegelés; nyújtógyakorlatok; szteroidmentes antirheumaticumok; corticosteroid injekciók; dexamethason-iontophoresis; külön-

féle segédeszközök (habszivacs párna, műanyag gyűrű; éjszakai sínzés), továbbá hőkezelés; ultrahang; tehermentesítő gipszrögzítés. Ritkán műtetre is sor kerül: a túske resectiója, a fascia egy részét vagy teljes terjedelmét átvágja a sebész. Újabban a vesekő, epekő feldarabolására használt extracorporalis lökéshullám-kezelést ajánlották.

Az irodalomban 5 placebo-kontroll, ellenőrzött vizsgálatot közöltek, s e terápiával krónikus plantaris fasciitisben különböző mértékű javulást értek el. A jelen tanulmányban a lehető legszigorúbb kritériumokat alkalmazták. A legalább 6 hete jelentkező, a sarokcsont talpi felszínén tapasztalt fájdalom esetén ultrahanggal állították meg a plantaris fascia eredésének megvastagodását és strukturális elváltozását (csökkent echogenitás; a normális fibrillaris szerkezet megváltozása), s a lökéskelést ultrahang irányította. A kezelés alatt a láb vezetési érzéstelenítése biztosította azt, hogy a beteg ne érezze a valódi, illetve a placebokezelés közötti különbséget.

A kezelés után 6, illetve 12 héttel végzett kontroll során mind a kezelt, mind a placeboval kezelt betegcsoportban (összesen 160 beteg) javulást figyeltek meg, azonban a két csoport eredményei között (fájdalom, funkció; életminőség) nem volt szignifikáns különbség, a lökéshullám-kezelés nem adott jobb eredményt, mint az azt utánzó placebokezelés.

[Ref.: Magyarországon a sarokcsonti fájdalom, a radiológiai módszerrel kimutatható túske, „sarkantyú” esetén a terápiás röntgenbesugárzást is megpróbáljuk.]

Temesvári I. Péter dr.

Sebészet

Ritka szövődemény okozta pleurális fájdalom. Pillai, J., Mitchener, P., Smith, S., Thomas D. J. B. (Hillingdon Hospital, Pield Health Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3NN, Anglia): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 433.

Egy 25 éves férfi került a szerzők intézetébe 2 hete fennálló rossz közérzet miatt, amin kívül dyspnoét, produktív köhögést, étvágytalanságot és hányást is panaszolt. Felvétele előtt 2 nappal vérköpése és bal vállába sugárzó fájdalom is volt.

Felvételekor 38 °C lázat, nyelvi nyaki lymphadenopathiát s a jobb rekesz felett crepitiót észleltek. Radiológia: a jobb rekesz felett pneumo-

nia; EKG: a IV. elvezetésben T-hullám-inverzió. Vérgázvizsgálat: hypoxia (parciális oxigéntenzio: 7,19 kPa).

Kezelés: oxigén, folyadékbevitel, co-amoxiclav és erythromycin, valamint tüdőembolia gyanúja miatt heparin. Másnap: súlyos bal oldali pleurális fájdalom. Harmadnap: syncopés epizód, de az EKG utána nem mutat kórosat, s állapota stabil. Ugyanakkor a 158 g/l-es haemoglobinszint 86-ra csökkent. A 4. napon 140/min szaporaságú szív működés mellett generalizált hasi fájdalom lépett fel, ennek ellenére a has vizsgálatakor nem találtak kórosat. Hemoglobinszintje ekkor már 62 g/l-re csökkent, ezért hasi CT-vizsgálatot végeztek, melyen spontán lépruptura volt látható, nagy hasi haematomával.

Kezelés: műtét, melynek során eltávolították a megrepedt lépét, valamint az 1 liternyi folyadékot. A beteg vérképe a laboratórium szerint atipikus lymphocyták jelenlétére utalt, a Monospot-teszt viszont megerősítette a mononucleosis infectiosa kórisméjét. Ekkor már bal lapocka fájdalmát Kehr-jelnek tartották (= következményes hyperaesthesia a léprepedés miatt). A spontán lépruptura mononucleosisban mindössze 0,1–0,5%-ban fordul elő. Egyéb kiváltó oka: influenza, rubeola, tbc és lymphoma. Maga a léprepedés potenciálisan életveszélyes. E betegek többsége léptávolításon esik át.

A szerzők szerint, ha mononucleosis infectiosa gyanúja esetén syncope vagy kifejezett hemoglobinszint-csökkenés lép fel, szükséges a has sürgős ultrahang- vagy CT-vizsgálata.

Major László dr.

Szív- és keringési betegségek

Krónikus szívelégtelenségben és pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek légzésfunkciós paramétereinek és terhelhetőségének beszűkülése. (Med. Klinik I., Universitätsklinikum RWTH, Pauwlestraße 30., 52057 Aachen, Németország): DMW, 2002, 127, 839-844.

A krónikus szívelégtelenség gyakran társul szekunder pulmonalis hypertóniával (PHT). A cikkben ismertetett vizsgálat krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél elemezte a PHT hatását a terhelhetőségre és a légzésfunkciós paraméterekre.

A krónikus szívelégtelenség legtöbb tünete a csökkent fizikai terhelhetőség és a légszomj. A terhelés alatt

ti maximális oxigénfelvétel és a szív nyugalmi teljesítménye [bal kamra ejekciós frakció (EF), perctérfogat] közötti összefüggés még nem teljesen világos. A legutóbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a terhelhetőség legjelentősebb meghatározó tényezői közé tartoznak a perifériás vascularis faktorok, a ventilációs perfúziós inhomogenitás, a légzőizomzat kimerülése, a terhelés által indukált vasodilatáció a pulmonalis erekben, a csökkent pulmonalis diffúziós kapacitás és a PHT.

A vizsgálatban 21 beteg vett részt. Beválasztási feltétel volt a stabil krónikus szívelégtelenség (EF < 35%) és a cardiopulmonalis terheléses vizsgálat során a maximális eredmény teljesítése. Kizáró kritérium volt a súlyosan perifériás verőérbetegség, a csontkolt végtag vagy a végtagokat érintő degeneratív folyamat és az elsődleges tüdőbetegségek. Az invazív kardiológiai kivizsgálás során hét beteg esetében diagnosztizáltak ischaemias, 14 beteg esetében dilatatív cardiomyopathiát. A szív ultrahangos vizsgálata során 2D-üzemmóddal megmérték a betegek bal és jobb kamrai EF-ját, ezt követően légzésfunkciós és spirometriai vizsgálaton estek át. Minden betegnél elvégezték a jobb szívfél katéteres vizsgálatát a nyugalmi haemodinamikai paraméterek (PAP, PCWP, CO, PVR) feltérképezése érdekében.

A vizsgálatok részletes leírása, körülményei és paraméterei az eredeti cikkben található.

Eredmények. A vizsgálatba 21 krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget (6 nő, 15 férfi, átlagos életkor 55 ± 10 év) vontak be, 10 esetben diagnosztizáltak PHT-t. A bal kamrai EF a két csoport között nem mutatott szignifikáns különbséget, a jobb kamrai EF a PHT-s csoportban alacsonyabbnak bizonyult. A két csoport között az alkalmazott kezelés és az anamnézisben szereplő dohányzás szempontjából nem volt szignifikáns különbség.

A PHT-s betegeknel a pulmonalis középnyomás, az éknyomás és a pulmonalis érelenállás szignifikánsan magasabb volt, a szívindexben nem volt különbség a két csoport között. A PHT-s betegek légzésfunkciós eredményei (VC, FEV₁, MEF25, MEF50, MEF75), a diffúziós kapacitás a FEV₁/VC értéke alacsonyabb volt, ez utóbbi releváns bronchialis obstrukcióra utal. A teljes tüdőkapacitás és a reziduális volumen nem tért el lényegesen a két csoportban. Spirometria során a PHT-s betegeknel alacsonyabb maximális O₂-felvételt, csökkent légzési rezervet észleltek.

A nyugalmi és maximális terhelés során észlelt szívfrekvencia, a maximális légzési perctérfogat, a maximális légzési frekvencia és az elért teljesítmény nem különbözött lényegesen.

Az eredmények az alábbi megállapításokra engednek következtetni.

1. A nyugalmi légzésfunkció és a terhelhetőség függ a PHT-től, de nem függ a bal kamrai EF-től.

2. A PHT-s betegeknel bronchialis obstrukció, „small airways disease” miatt jelentősen csökken a FEV₁, a VC és a diffúziós kapacitás.

3. PHT-s betegeknel jelentősen csökkent a légzés hatékonysága.

A jelenség kórélettani magyarázata a következő: Krónikus szívelégtelen betegeknel a bal kamrai EF nem áll arányban a beteg terhelhetőségével, sokkal nagyobb szerepet játszik a kisvérköri nyomás és a jobb szívfél teljesítménye. Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknel terhelés hatására csökken a szisztémás érelenállás (SVR), míg a pulmonalis érelenállás (PVR) változatlan marad. Minél nagyobb a PVR, annál kisebb a szív perctérfogata terhelés során és annál gyakrabban csökken a PCWP terhelés során, mely a bal kamra csökkent telődéséhez vezet. Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknel terhelés során a PHT miatt megnövekedett jobb kamrai afterload miatt csökken a terhelhetőség. A jobb kamrai EF és a maximális O₂-felvétel között pozitív korreláció áll fenn.

Összességében megállapítható, hogy a szekunder pulmonalis hypertóniával járó krónikus szívelégtelenség csökkent terhelhetőséghez, beszűkült légzési paraméterek kialakulásához vezet. A légzésfunkciós paraméterek szerint légúti obstrukció és beszűkült légzésfunkció jellemző ezekre a betegekkel. A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek funkcionális állapotának felméréséhez elengedhetetlen a légzésfunkciós paraméterek felmérése és a pulmonalis hypertónia meglétének diagnosztizálása.

Mezőfalvi Miklós dr.

Tüdőgyógyászat

Bronchiectasia. Alan és mtsa (Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland USA): NEJM, 2002, 346, 1383-1393.

A bronchiectasia manapság ritka betegségnek számít, jellemzői: vissza-

térő, antibiotikus kezelést igénylő légúti fertőzések, produktív köhögés, légszomj, alkalmanként véres köpetürítés. Az első leírás a 19. sz. elejéről Laennectől származik, aki olyan betegekről számolt be, akik gennyes váladékok köhögtek fel. 1922-ben Sicard bronchographia segítségével leírta a légutak destruktív elváltozásait, majd 1950-ben Reid összekapcsolta a bronchographiás elváltozásokat a patológiás jellemzőkkel. Az ő munkájának köszönhetően a betegség definíciója 50 éven át morfológiai jellegű maradt, vagyis a bronchiectasia a bronchusok tartós tágulata.

A bronchiectasia előfordulási gyakorisága az Egyesült Államokban és világszerte sem ismert. Magas előfordulási arányt írtak le egészségügyileg elmaradott, gyermekkorban gyakori légúti fertőzésekben átesett populációkban (pl. alaszka bennszülöttek).

A bronchiectasia a bronchusok, bronchiolusok falának megbetegedése, a gyulladáshoz vezető mediátor felszabadulásához vezet. Súlyos stádiumú betegek biopsziás mintáiban neutrophil granulocytá- és T-lymphocytá-infiltratio mutatható ki, a köpetben pedig magas koncentrációban elasztáz enzim, interleukin-8, tumornecrosis faktor (TNF- α) és prosztata-glandinszármazékok találhatóak.

A kórkép lokalizált és diffúz formában jelentkezik, diffúz formában egyéb sinopulmonalis betegség, sinusitis és asthma bronchiale is társulhat hozzá. Lokalizált bronchiectasia esetén légúti elzáródást három tényező okozhat: endobronchialisan idegen test, broncholith, lassan növekvő benignus tumor; extrabronchialisan megnagyobbodott nyirokcsomó által okozott compressio, valamint lobectomiát követően a hörgők dislocatiója, megtörtése.

A szerzők a diffúz formákat – amelyek gyakran szisztémás betegségek részeként jelentkeznek vagy szisztémás betegség talaján alakulnak ki – táblázatban foglalják össze, és az okok alanti részletezésében fejtik ki.

Fertőzések.

– A védőoltásoknak köszönhetően a szármaköhögés (és a kanyaró) szövődésüként előforduló bronchiectasia incidenciája csökkent. Cystás fibrosisban, allergiás bronchopulmonalis aspergillosisban a Staphylococcus aureus kóroki szerepe ismert.

– 60 év feletti fehér nőknél tuberculotikus eredet igazolható (Mycobacterium avium), amelyre krónikus, makacs köhögés és a középső lebeny érintettsége jellemző. A lehetséges genetikai hátteret vizsgálva – disseminált atípusos Mycobacterium-infección átesett gyermekek esetében

(4 gyermek) – az interferon- α -1-receptort kódoló gén mutációját mutatták ki, amely a macrophagok által termelt TNF- α szabályozásának zavarát eredményezi.

– Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis asthmás betegeknél jelentkezik, és számos tényező révén a légutak károsodásához vezet. A bronchiectasia az *Aspergillus fumigatus* által okozott immunreakciónak tulajdonítható, gombatoxinok, elastáz enzim, interleukin-4 és -5 szabadul fel, majd a gomba és infiltrálja a légutakat.

– Szerzett immunhiányos betegségben a csökkent védekezőképesség okozza a visszatérő légúti fertőzéseket a CD4-sejtek alacsony száma miatt.

Primer ciliaris dyskinesis.

– Primer ciliaris dyskinesisben a csillók működési zavara következtében váladékpangás, recidiváló fertőzések jellemzőek. Autoszomális recesszív módon öröklődik a betegség, előfordulási gyakorisága 1:15 000–40 000. A kórkép lényege a dyneinkarok hiánya vagy megrövidülése, melynek következtében a csillók mozgása károsodik. A betegek fele Kartagener-szindrómában szenved (bronchiectasia, sinusitis, situs inversus vagy részleges forgási rendellenesség). Primer ciliaris dyskinesias családok homozigótait vizsgálva az 5. kromoszóma p15-p14 régiójában azonosítottak egy H5 DNS-nek nevezett gént, amely a dyneinkar nehéz láncát kódolja.

Immundefektusok.

– IgG-, -M- és -A-hiányos immundefektusban szenvedő betegeknél könnyebben alakulnak ki ismétlődő gennyes sinopulmonalis megbetegedések és ezek következményeként bronchiectasia. Az immunglobulinok pótlása csökkenti a fertőzés epizódok számát, és gátolja a légutak károsodásának további progresszióját.

Cystás fibrosis.

Felnőttkorban fellépő, exocrin pancreaselégtelenséggel nem társuló ismételt légúti fertőzések CF prezentációs tünetei is lehetnek. Diagnosztikus a verejték magas Na- és Cl-ionkoncentrációja. Leggyakoribb a DF-508 mutációja, manapság azonban már számos mutáció ismert.

Rheumatoid arthritis.

– Bronchiectasia társulhat rheumatoid arthritis tüneteivel, de jelentkezhet az arthritises tünetek megjelenése előtt is. A betegek 1–3%-ában mutatható ki. Ötéves utánkövetés során a két kórkép együttes megjelenése esetén a mortalitás 5-szörös volt, mint kizárólag rheumatoid arthritis jelenléte esetén. A leggyakoribb halál oka légúti szövődés volt.

Gyulladásos bélbetegség.

– Gyulladásos bélbetegségek közül colitis ulcerosás betegeknél gyakoribb a kórkép előfordulása. Bélresectio inkább rontja a bronchiectasiát. Bronchodilatátorok használata és inhalációs szteroid enyhíti a tüneteket.

A betegség fő tünetei: köhögés és köpetürítés. A betegek 75%-ában dyspnoe, sípolás, 50%-ában mellkasi fájdalom érezhető. Fizikális vizsgálattal halkabb légzési hang, crepitatio (70%), sípolás-zihálás (34%), szörtyörejek (44%) hallhatóak, dobverőujj 3%-uknál alakul ki.

A betegek 90%-ában van radiológiai eltérés. Az elváltozások nem specifikusak: fokális pneumonitis, transparenaciacsökkenés, atelectasiák, kítágult és megvastagodott falú légutak, amelyek keresztmetszetben pecsétgyűrű alakúak, hosszszelvényben sín-párszerű rajzolatot mutatnak. A diagnózis felállítására manapság legalkalmasabb a HR-CT. A kítágult légutak lumene több, mint 1,5-szerese a közelben húzó ereknek, súlyos esetekben varicosus légutak, ballszerű cysták láthatók. A betegség osztályozása manapság a légutak patológiai és radiológiai elváltozásai alapján történik: cylindricus vagy tubularis bronchiectasia a légutak egyenletes tágulata, néha pneumonia következményeként észlelhetjük; varicosus bronchiectasia esetén fokális szűkületek tágult bronchusszakaszokkal változnak; saccularis vagy cysticus bronchiectasia a legsúlyosabb forma, a légutak progresszív dilatációja jellemzi, amelyek nagy cystákban vagy szőlőfürtszerű zsákokban végződnek.

A kezelés alapjait a váladékpangás csökkentése (akaratlan köhögés, posturalis drainage, fizioterápia); a bakteriális fertőzések, szuperinfekciók legyőzését és megelőzését szolgáló antibiotikus kezelés; inhalációs kortikoszteroidok, hörgőtágítók, mucolyticumok adása és a sebészeti beavatkozás jelenti. Akut exacerbatio esetén a korai antibiotikus kezelés elsődleges. Felnőttkorban terápiás választásként fluorokinolonok adása jön szóba (7–10 nap). 29–42%-ban *Haemophilus influenzae*, 13,31%-ban *Pseudomonas aeruginosa*, 6–13%-ban *Streptococcus pneumoniae* a patogén kórokozó. Az inhalációs antibiotikumok magas koncentrációban hatnak lokálisan (tobramycin, gentamycin), hatásosságukat tekintően eltérő tapasztalatok ismertek. Egyes központok Mycobacterium-fertőzések esetén (*M. avium*) egy éven át váltott antibiotikus kezelést javasolnak (azithromycin, clarithromycin, rifampin, rifabutin, ethambutol), vizsgálatok folynak inhalatív gamma-interferon adásával

is. Allergiás bronchopulmonalis aspergillosisban itraconazol és kortikoszteroid adása javasolt.

Inhalatív szteroidok adása súlyos esetekben indokolt (gyulladáscsökkentő hatásuk miatt fibrosis). Bronchodilatátoroknak a mucociliaris clearance-et fokozó hatását használják ki. A bronchiectasia sebészi kezelésének szerepe az utóbbi időben csökkent. Műtét indikált, ha elzáródást okozó daganat vagy residualis idegen test okozza a panaszokat, ha az akut exacerbatiókat kiváltó nagy mennyiségű sűrű váladékképződés következtében károsodik a segmentum vagy lebeny. Kezelhetetlen, jelentős vérezést okozó tüdővérzés, gyógyszerrezisztens (*M. tuberculosis*, *M. avium*) kórokozók rezervoárját képző roncsolt tüdőterületek eltávolítása is indokolt.

Horváth Bernadett dr.

WHO-tájékoztató

A humán orvosláson kívüli antimikrobás szer használat és az emberi megbetegedésekben észlelhető antibiotikum-rezisztencia.

A WHO Fact Sheet 267, Jan. 2002. alapján, Antibiotics, Chemotherapy, 2002, 6, 6.

A humán orvosláson kívüli antimikrobás szer használatnak igen nagy szerepe van a gyógyszer-rezisztencia növekedésében és terjedésében. Az állatokban megtalálható rezisztens baktériumok hús, vagy egyéb állati termék fogyasztásával, illetve közvetlen kontaktus kapcsán veszélyeztetik az embert. Az élelmiszerekkel közvetített patogén baktériumok (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococcus*) klasszikus antimikrobás szerekek szembeni rezisztenciája jelentős mértékben a mezőgazdaságban való alkalmazás következménye. A nem metabolizált antimikrobás szerek környezetszennyező szerepét még nem ismerjük.

Antimikrobás szereket az állattenyésztésben profilaxis, illetve – kis adagban – növekedésserkentés céljából használnak (sertés-, szárnyastenyésztés). Az e célra felhasznált antibiotikum mennyisége pontosan nem ismert, becslések szerint a termelt antimikrobás szerek felét az állattenyésztésben használják (Európában 1 kg emberi fogyasztásra alkalmas hús előállítására kb. 100 mg antibiotikumot használnak). Bizonyos vonatkozásban a gyógyszergyárak befolyásolják az állatorvosok antibiotikum-fel-

írási, illetve a gazdák -felhasználási szokásait. A nem humán célú antimikrobás szerek reklámozását csak kevés országban szabályozzák.

Vancomycin-rezisztens *Enterococcus* gyakran izolálnak állati élelmiszerből és nem kezelt egyénekből ott, ahol a vancomycint kiterjedten alkalmazzák növekedés elősegítésére. Dániában 1995-ben, majd 2 év múlva valamennyi európai országban betiltották a vancomycin növekedésserkentésre való állatgyógyászati alkalmazását, és a vancomycinrezisztens *Enterococcus*ok prevalenciája hamosan jelentős mértékben csökkent.

Főleg Ázsiában kiterjedten alkalmaznak antimikrobás szereket a hal-

és kagylótenyésztésben. Ennek egészségkárosító szerepét nehéz megbecsülni, mivel az alkalmazott szerekről, illetve mennyiségükről viszonylag kevés információ van. Az antimikrobás rezisztencia terjedésének megfékezésére a WHO, a FAO és az OIE együttesen kidolgozta az antimikrobás szerek mezőgazdaságban való használatának elveit és az ezeken alapuló ajánlásokat. A WHO az egyes nemzeti központokkal együtt kidolgozta az étellel közvetített betegségek és az ezeket okozó baktériumok surveillance-át.

Az antimikrobás rezisztencia terjedésének megfékezésére mindenképpen a gyógyszerfelhasználás csökken-

tésére van szükség. Svédországban például megtiltották azoknak az antimikrobás szereknek a növekedésserkentésre való használatát, amelyeket a humán gyógyászatban is alkalmaznak. Később ezt Dánia és Svájc is megtette. A svájci utánvizsgálatok szerint ennek az intézkedésnek nem volt jelentős mértékű negatív állategészségügyi, gazdasági, illetve élelmiszer-biztonsági következménye.

A WHO mindenki figyelmét felhívja az antimikrobás szerek használatának csökkentésére, mert így a humán fertőző betegségek jobban kontrollálhatók lesznek.

Károlyi Alice dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Cytotrophoblast

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilapban megjelent rendkívül érdekes közleményhez (10) szeretnék hozzászólni az onkológus szempontjából. Az adaptív immunrendszer 450 millió évvel ezelőtt alakult ki a porcos halak őseiben, és fennmaradt a sokkal később megjelenő placentás emlősökben (1). A B-lymphocyták fajlagos ellennyag-termelését és a T-lymphocyták receptorainak az antigénekre illő konfigurációváltozásait a RAG 1,2 és a V(D)J génrendszerek (recombination activating genes; variable, diversity, joining genes) szomatikus hipermutációi irányítják. E gének ősei P-elemekből és prokaryota eredetű Tn5,10 transposonokból-retrotransposonokból származtak, és őskori halak (a kispisztult placoderms és a cápák ősei, a chondrichthyes) idejében illeszkedtek a mai élővilág genomjába (1). Amikor placentás emlősök jelentek meg a színen, az anya adaptív immunrendszerre őrjási engedményeket kellett, hogy tegyen a foetus és placéntája érdekében. A placenta több szinten semlegesíti az anyai adaptív immunrendszert. Az anya és a foetus között kölcsönös tolerancia alakul ki. Ha anyai lymphocyták támadnák a foetus apai antigéneket kifejező sejtjeit, ezeket a nyiroksejteket a placenta elpusztítja. Magzati és anyai ölösejtek (NK-sejtek) lepik el a placéntát. A cytotro-

phoblastok hCG-t termelnek és átalakulnak a syncytiotrophoblastok bariakájává. A cytotrophoblastok fúziót a „placenta retrovirus” HER-W irányítja. Ez az endogén retrovirus *env* gént nyer a 7. kromoszómából (7q21-22), amely sejt-fúziót indukáló fehérjét kódol: ez a syncytin (3). A syncytiotrophoblastok TGF β -t termelnek, amely az IL-2 hatására terjeszkedő anyai T-lymphocytá-klónok antagonistája. A Good Intézetben (All Children's Hospital, St. Petersburg, FL) és egyebütt mutatták ki a Fas ligand termelését syncytiotrophoblastokban (11). Fas receptort kifejező anyai T-sejtben a trophoblast eredetű Fas ligand programozott sejt-halált (apoptózist) vált ki. A placéntában rejlnek a rosszindulatú daganatsejtek titkai: hogyan játszsa ki a daganatsejt a trophoblastot utánozva a gazdaszervezet immunreakcióit? Daganatsejtek készítenek hCG-t, TGF β -t és Fas ligandot. Fas liganddal felfegyverzett daganatsejtek megölik a gazdaszervezet Fas receptor pozitív T-immunsejtjeit (5, 6). Lehetséges, hogy a placentabeli retrovirus nélkül nem fejlődtek volna ki placentás emlősök a Földön (8, 9), de amikor a placenta kialakult és kompromittálta az anyai adaptív immunrendszerét, új utak nyíltak rosszindulatúvá transzformált sejtet előtt, amelyek a placenta utánzásával terjeszkednek a gazdaszervezetben (7).

Egyes daganatsejtek még ennél is messzebbre mennek. Olyan emberi eredetű tenyésztett melanomasejtek vannak a birtokunkban, amelyek nemcsak a Fas ligandot, hanem a Fas-receptort is együttesen kifejezik, mégsem ölik meg magukat. Ezekben a melanomasejtben a Fas ligand rákapcsolódása a Fas receptorra nem a várt „halálkaszádót” idézi elő, hanem ellenkezőleg, mitózist indukál (2). Miként váltódik át a halálkaszádó sejtosztódássá? Több lehetőség közül olyan „fusion oncoprotein” képződése a legvalószínűbb, amelyben az extracelluláris domén Fas receptor (R) és az intracelluláris domén G-CSF-R (granulocyte colony stimulating factor receptor): ilyen fuzionált onkoprotein Fas ligand hatására sejtosztódást indukálhat (5). Azok a kromoszómák, amelyek a Fas-R és G-CSF-R géneket hordozzák, gyakran szenvednek töréseket melanomasejtben. A törött kromoszómák hibás egyesülése révén formálódhat az elképzelt fuzionált onkoprotein: t(1; 10) (p32-34; q23-26) (5, 6).

Az Orvosi Hetilapban leírt modell (10) felhasználásával sokat tanulhatunk arról, miként hagyja az anya, hogy a foetus placéntája kijátssza ősi adaptív immunrendszerét, és ezt utánozva hogyan fordítja ezeket a folyamatokat saját előnyére a daganatsejt, amikor a gazdaszervezetben meg-ered, onkoproteinjei iránt toleranciát

indukál, neoangiogenesis útján táplálkozik, TGF β -val és Fas liganddal az ellene támadó lymphocytákat visszazsorítja és megöli, és hCG-t termelve (4) terjeszkedik.

IRODALOM: 1. Du Pasquier, L., Litman, G. W. (szerk.): Origin and Evolution of the Vertebrate Immune System. Springer Verlag, New York, 2000. – 2. Horvath, J. C., Horvath, E., Sinkovics, J. és mtsai: Human melanoma cells (HMC) eliminate autologous host lymphocytes (Ly^{FasR+}) and escape apoptotic death (A) by utilizing the FasL @ FasR system as an autocrine growth loop (HMC^{FasL → FasR}). Proc. American Assoc. Cancer Research, 1998, 39, 584. – 3. Mi, S., Lee, X., Veldman, G. M. és mtsai: Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. Nature, 2002, 403, 785-799. – 4. Sinkovics, J. G.: Human chorionic gonadotropin-beta subunit gene expression in cultured human fetal and cancer cells of different types and origins. Cancer, 1996, 78, 184-185. – 5. Sinkovics, J. G.: Malignant lymphoma arising from natural killer cells. Report of the first case in 1970 and newer developments in the FasL → FasR system. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1997, 44, 795-806. (Erratum: the Fas receptor as it was correctly written in the manuscript is CD95). – 6. Sinkovics, J.: Lymphocyták élnek, ölnék és meghalnak. Fuzionált lymphocyták örökké élve üzemelnek. (A MTA rendes tagjává választásakor tartott előadás, 1997). Akadémiai Kiadó, Akaprint Kft., 2003 (nyomtatásban). – 7. Sinkovics, J. G., Di Saia, P. J., Rutledge, F. N.: Tumor immunology and evolution of the placenta. Lancet, 1970, 2, 1190-1191. (Erratum: correctly written in the manuscript: adaptive immunity). – 8. Sinkovics, J. G., Horvath, J. C.: A narrative report on two fronts of cancer research. I. Malignant cell subverts the death pathway: immortalizes itself and utilizes cell death signals for its own growth. Bulletin Hillsborough County Medical Association, 1998, 43, 12-14. – 9. Sinkovics, J. G., Horvath, J. C.: Apoptosis in health and disease. JAMA, 1998, 279, 1699. – 10. Szóty B. J., Hegedűs K., Bata Zs. és mtsai: Első trimeszterből származó human placentabolyhokból nyert cytotrophoblastsejtek: izolálás, jellemzés, tenyésztés és alkalmazás a kutatásban. Orv. Hetil., 2002, 143, 2047-2054. – 11. Uckan, D., Stele, A., Cherry, X. és mtsai: Trophoblasts express Fas ligand: a proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion. Mol. Hum. Reprod., 1997, 3, 655-662.

Sinkovics József dr.
Horváth József dr.

Csernobil és a hazai lakosság egészségi állapota

T. Szerkesztőség! Nagy érdeklődéssel olvastam az Orvosi Hetilap ez évi május 12-i számában megjelent szerkesztőségi közleményüket (4) és a kilátásba

helyezett hét közlemény közül az elcsőt (2), ami ugyanebben a számban található.

Miután a Magyar Onkológia habájain már 1996-ban megkísértem felbecsülni hematológiai betegségek szempontjából a csernobili nukleáris baleset Szabolcs-Szatmár-Bereg megyét érintő esetleges egészségkárosító hatását (1), kíváncsian vártam a további dolgozatokat. Június 9-i számukban jelent meg *Köteles Gy. dr.* (3) munkája, ami már klinikai vonatkozásokkal is foglalkozik. A szerző leszögezi, hogy „A mindmáig végzett egészségügyi-közegészségügyi statisztikai elemzések...” is azt igazolják, hogy a „hazai lakosság egészségi állapotát sem a kezdeti időben, sem azóta a csernobili baleset miatt bekövetkezett többletdózis nem veszélyeztette”. Kicsit szomorúan, de már nem is meglepődve tapasztaltam, hogy a fentiekkel egyező 1996-os megállapításomat, miszerint „megyénk felnőtt leukaemia morbiditását a csernobili katasztrófa eddig nem befolyásolta”, a dolgozat nem említi. Arra kell gondolnom, hogy a cikk szerzője a Magyar Onkológiában megjelent dolgozatot vagy nem ismeri (pedig a kérdéssel foglalkozók figyelmét már a cím is fel kellene keltse!), vagy nem tartja említésre méltónak.

Talán hálásnak is kellene lennem *Köteles Gy. dr.*-nak, amiért nem idézte munkámat, így ugyanis lehetőséget kínál arra, hogy néhány ide kíváncsító gondolatomat kifejtsem.

A már említett 1996-os dolgozatomban a főbb malignus hematológiai betegségek 1983–1986 és 1987–1993 közötti, felnőtt lakosságra vonatkozó megyei incidenciáit hasonlítottam össze, s megállapítottam, hogy a krónikus granulocytás leukaemia (CGL) és az akut leukaemia (AL) gyakorisága a baleset utáni években – a várhatóval ellentétben – nem változott, a non-Hodgkin lymphomáké (NHL) ugyanakkor szignifikáns mértékben nőtt (ez a növekedés azonban már akkor világszerte megfigyelhető volt, s jelenleg is tart, így nem írható a baleset rovására). Joggal merül fel a kérdés, hogy az azóta eltelt évek újabb epidemiológiai adatai ismeretében nem kell-e megváltoztatnom korábbi véleményemet? Az 1994–2001 évi adatok elemzése azt mutatja, hogy nem, ugyanis a CGL és az AL gyakorisága továbbra sem változott megyénkben. A malignus hematológiai betegségek számának lassú, de fokozatos emelkedését az NHL gyakoriságának további folyamatos növekedése mellett az essentialis thrombocythaemia (ET) és a myeloma multiplex (MM) incidenciájának szignifikáns emelke-

dése magyarázza. Az ET gyakoriságának fokozódása nagy valószínűséggel a hematológiai automaták egyre szélesebb körű bevezetésével és a szűrő jellegű laboratóriumi vizsgálatok növekvő számával magyarázható, így ugyanis egyre több magas thrombocytaszámmal rendelkező tünetmentes beteg válik ismertté, akik közül számos ET-ban szenvedő emelhető ki. A MM gyakoriságának fokozódása megyénkben egyértelmű, az incidenciája növekedésének okát pillanatnyilag nem ismerjük. Laboratóriumi háttérünk az évek során döntően nem változott, így a diagnosztikus lehetőségek javulása magyarázatként nem jöhet szóba. A radiációs ártalom meggyőző oki szerepe kétséges. Minden bizonnyal egyéb környezeti ártalmak fokozott érvényesülésében, intenzívebbé válásában és/vagy a különböző káros hatások összegződésében rejlik a magyarázat.

IRODALOM: 1. Jakó J.: Tapasztalható-e „Csernobil-effektus” megyénk leukaemia/lymphoma morbiditásában? (A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszter adataiból levonható következtetések). Magy. Onkol., 1996, 40, 89-92. – 2. Kanyár B.: A hazai lakosság járulékos sugárterhelése a csernobili baleset következtében. Orv. Hetil., 2002, 143, 1007-1012. – 3. *Köteles Gy.*: A csernobili baleset miatt bekövetkezett lakossági sugárterhelés egészségi kockázatai. Orv. Hetil., 2002, 143, 1411-1414. – 4. Szerk. közl.: A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára. Orv. Hetil., 2002, 143, 1003-1005.

Jakó János dr.

T. Szerkesztőség! Örömmel olvastam Jakó János dr. levelét és reagálását a június 9-i Orvosi Hetilapban megjelent közleményemmel kapcsolatban. Valóban nem idéztem Jakó kolléga vonatkozó cikkét. Nagyon sajnálom! Mentségemül szolgáljon, hogy az áttekinthető közleményben azokra hivatkoztam, akik a 15 éves évforduló alkalmából a Magyar Tudományos Akadémián előadást tartottak. Úgy gondolom, hogy az Orvosi Hetilap cikksorozatának befejeztével érdemes volna e tárgyban egy teljes bibliográfiát összeállítani.

Jakó János dr. adatait szintén érdemesnek tartanám arra, hogy az Orvosi Hetilapban is megjelenjenek, nemcsak egy szűkebb szakma olvasói számára. Ugyanis biztos vagyok abban, hogy a csernobili balesettel kapcsolatos kérdések a legszélesebb orvostársadalmat érdeklik.

Köteles György dr.

Száz éves a

Francia Orvostörténelmi Társaság

Párizs, 2002. november 29–30.

Ezen alkalomból ünnepi tudományos ülést tartottak a párizsi egyetem régi orvosi fakultása (VI. ker., l'Ecole de Médecine utca 12.) nagy előadótermében.

Jaques Chirac köztársasági elnök védnöksége alatt tartott rendezvényen a Descartes Egyetem rektora üdvözlő szavai után Alain Ségal elnök tartott referátumot a társaság elmúlt száz évéről, majd az egyes orvosi társaságok és a francia orvostörténelmi társaság kapcsolatáról hangzottak el előadások, így a nemzeti orvosi akadémia, a nemzeti sebészeti akadémia, a katonai orvosi szolgálat stb. részéről. Az egyes szakmák vezető képviselői adtak elő olyan témákban, mint művészettörténet, archeológia, bőrgyógyászat, pszichiátria és orvostörténelem. Nem hiányoztak a görög medicina, orvosi etika, gyógyszerészet-történet és neo-hippokratizmus tárgyú előadások sem. Jean-Pierre Tricot professzor, a nemzetközi orvostörténelmi társaság (ISHM) belga elnöke (aki nemrég járt Budapesten, amikor társaságunk tiszteletbeli tagjává fogadtuk) előadása különösen érdekes volt, mivel az 1921-ben nagyapja által alapított nemzetközi társaság és az 1902-ben alapított francia társaság között mindig szoros kapcsolat volt. Kedves érzelmeket váltott ki a hallgatóságban például az az archív fénykép, amelyen az előadó – mint néhány éves gyermek – látható volt nagyapja, az ISHM-et alapító Jean-Joseph Tricot – már idős ember – mellett. [Ezt a fényképet egyébként Alain Lellouch (Párizs), az ISHM volt főtájkára a francia társaság archivumából ajándékozta Jean-Pierre Tricotnak!]

Örültem, hogy megismerhettem Daniel Wallach professzort is, a francia és az európai dermatológiatörténelmi társaság elnökét, akinek nagy könyve jelent meg a közelmúltban a bőrgyógyászat története témában, és egy hasznos weboldalra is felhívta a figyelmemet:

www.bium.univ-paris5.fr/sfhd/

A tudományos rész Jean-Jacques Ferrandis főtájkár zárszavával ért véget, összefoglalta a kétnapos nagyon sikeres találkozó konkluzióit.

Könyvkiállítások kísérték az ülést. Kórtérfogadást megelőzően kamarahangversenyt hallgattunk abban a nevezetes templomban (Val-de-Grace = „Kegyelem Völgye”), amit Ausztriai Anna hálából építtetett, amikor hosszú meddő házasság után mégis valamilyen „csoda” történt, és világra jött a későbbi XIV. Lajos.

Párizsban átadtam Alain Lellouchnak, korábbi ISHM főtájkárnak azt a nagyon szép, díszes diplomát is, amellyel két éve a magyar társaság tiszteletbeli tagjává fogadtuk, és amelynek átvételére akkor – betegség miatt – nem tudott Budapestre utazni.

Szombaton, 30-án este volt még egy nagy kulturális esemény a francia fővárosban, aminek „szenvedő” részesei voltunk. Alexandre Dumas hamvait ünnepélyes külsőségek között szállították a Panthéonba és végleg elhelyezték ott, Victor Hugo, Voltaire, Rousseau, Bichat és mások mellett. Hatalmas tömeg volt az utcákon az Ady versből (Párizsban járt az ősz) is híres Szent Mihály útja és Panthéon környékén. Az útlezárások és nagy kerülők miatt csak később tudtuk elérni a hangverseny helyszínét, ami ezért később is kezdődött. De élmény volt látni, hogy a franciák hogyan tisztelegnek Alexandre Dumas emléke előtt.

A meghívásért Ségal elnöknek és Ferrandis főtájkárnak tartozom köszönettel.

Honti József dr.

A Magyar Arteriosclerosis Társaság XIV. Kongresszusa

Sopronban, 2002. november 7–9. között rendezték meg a Magyar Arteriosclerosis Társaság soron következő, XIV. kongresszusát, melynek elnöke Szollár Lajos professzor volt. Háromszázhetvenen regisztráltak és még a záró előadásokon is több mint százan voltak jelen.

A párhuzamos szekciók előadásait nagy érdeklődéssel hallgatták a résztvevők. A konferencia a zsíryanycsere-betegségben szenvedők ellátásával foglalkozó szakemberek számára hasznos továbbképzési lehetőség volt, tekintettel arra, hogy a felnőtt ma-

gyar lakosság kétharmada valamilyen módon érintett, és kezelésük jellemzően a háziorvosi gyakorlatban, ill. a lipidambulanciákon folyik.

E konferencia keretein belül Magyarország első ízben ítélték oda lipidológus képzést, és hivatalosan is megszületett a lipidológiai központok hálózata. A képzést ünnepélyes keretek között adták át 60 felnőtt- és 18 gyermekgyógyászati lipidológusnak.

A konferencia fő témái az oxidatív stressz, diabeteze, diszlipidaemia, metabolikus szindróma, obesitas, infécció és atherosclerosis, simvastatin szerepe a cardiovascularis események megelőzésében, thrombocytaemostasis, rizikóstatus és aferézis, homocisztein, antilipidaemias kezelés, inflammatio és atherosclerosis, valamint új lehetőségek a metabolikus szindróma kezelésében és angiológia.

A „Pre Congress” programban pedig „Új evidenciák a fluvastatinterápia mellett” témakörben hangzottak el előadások.

A szekciókat felkért előadók előadásai nyitották meg. Összesen nyolcvankét előadás hangzott el és hat poszter bemutatására került sor.

Ebben az évben Székely Zsuzsanna főorvosnő kapta meg a Gerő Sándor Alapítvány díját, melyet Gerő professzor emlékére felesége alapított.

A háromnapos konferencia jó hangulatú és sikeres volt.

Blázovics Anna dr.

A Magyar Orvostörténelmi Társaság életéből

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya 2002. november 9-én tartotta őszi összejövetelét a Semmelweis Múzeumban. Az üléseket régóta és rendszeresen látogató fővárosi és vidéki tagok örömmel konstatálhatták, hogy Zsembery Dezső dorogi belgyógyász főorvos, valamint Kubászova Tamara kutatóorvos és ma már a képzőművészek által hivatalosan is elismert éremművész személyében új érdeklődőkkel gyarapodott a hallgatóság létszáma.

Az első előadó Mészáros M. János volt, aki a magyar állategészségügy szolgálatáért 1990 és 2000 között adományozott állami kitüntetések és kitüntettettek ismertette. A precíz számszerű adatokon túl a kitüntetéssel járó attribútumokat is bemutatta. Boga Bálint a FAO pénzek ikonográfiájáról tartott gazdagon illusztrált előadást. Bár első pillantásra úgy tűnhet, hogy a FAO érmék inkább kap-

csolhatók a mezőgazdasághoz és a földműveléshez, mint az egészségügyhöz, de ez esetben a látszat csal, ugyanis ezek a több mint 100 országban és milliárdos (!) nagyságrendben kibocsátott pénzek az emberiség egyik fő gondjára, az éhínségre, illetve az éhező és beteg százmilliókra igyekeznek felhívni a figyelmet.

Befejezőként az előzetes program szerint Jakó János csak egy új orvosi

jutalomérem bemutatását ígérte, de a hallgatóság örömeire végül kettő lett belőle. Elsőként a Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának 2000-ben alapított és először 2001-ben kiadott Petrányi Gyula jutalomérmét (Tóth Sándor nyíregyházi szobrászművész alkotása), majd ráadásként a Gasztroenterológiai Társaság egyik szekciójának Prónay Gábor emlékére alapított jutalomér-

mét, Kő Pál szobrászművész egyéni hangvételű alkotását ismerhette meg a Múzeum patinás tanácstermében összegyűlt szépszámu érdeklődő.

A hozzászólásokat és az ülés hivatalos berekesztését követően a régi és új ismerősök még sokáig élénk eszmecserével tették teljesebbé a kellemes és hasznos találkozást.

Süle Tamás dr.

HÍREK

Meghívó

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tudományos Bizottsága és a Debreceni Akadémiai Bizottság Orvosi és Biológiai Szakbizottsága a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Patológiai Intézetének közreműködésével 2003. március 31-én (hétfőn) 18⁰⁰ órakor a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) tudományos ülést rendez.

Program:

Bevezetés: Nemes Zoltán

Myeloid eredetű dendriticus sejtek állapota nem tumoros emberi nyirokcsomókban

Nemes Zoltán, Kovács Ilona

Lymphoid dendriticus sejtre jellemző differenciálódás akut NK-sejtes leukémiában

Kovács Ilona, Nemes Zoltán

XIII faktor pozitív dendriticus sejtek különféle tumorok stromájában

Szöllősi Zoltán, Nemes Zoltán

Új módszer kettős immunjelölésre azonos sejten

Dezső Balázs, Nemes Zoltán

CD30 pozitív nagysejtes B-lymphomák

Németh Tamás, Nemes Zoltán

Újabb lehetőségek agydagaganatok kemoterápiás kezelésében

Molnár Péter

Tumormarkerek vesecisztákban és vesetumorkokban

Kovács Judit

P-catherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban

Nagy András, Kovács Anikó

Összehasonlító epidemiológiai adatok prosztatarák előfordulásáról

(Japán, USA, Magyarország)

Soós Györgyi, Watanabe, M., Sakr, W., Hass, P., Dezső Balázs

Tüdőtumorok differenciálódási jellegzetességei

Hargitai Zoltán

Prognosztikai faktorok vizsgálata vastagbél-karcinómákban

Tóth László, András Csilla, Szántó János
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Meghívó

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és a Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK) következő közös programját 2003. március 31-én (hétfőn) 14⁰⁰ órai kezdettel tartja.

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

Prof. Dr. Kopp Mária (Simmelweis Egyetem): A hit, a vallás egészségvédő szerepe

Márialigeti Zsuzsa (oh): A hit és különböző betegségek kapcsolata

Dr. Horváth Zsuzsa: A hit és a reumatológiai betegségek

Dr. Király Márta: Vallás és orvostudomány: kritikai megjegyzések

Pazár Borbála (oh): Válaszok a kritikai megjegyzésekre

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Meghívó

Az Országos Gyógyintézeti Központ Radiológiai Osztályának Budai Részlege Prof. Dr. Forrai Jenő elhunytának 10. évfordulója alkalmából emlékülést rendez.

Időpont: 2003. április 4. 14³⁰

Helyszín:

Országos Gyógyintézeti Központ

Landsteiner terem

Budapest XI., Diószegi út 65–67.

Elnökség:

Dr. Vályi-Nagy István

Prof. Dr. Petrányi György

Prof. Dr. Horváth László

Dr. Forrai Gábor

Program:

Megnyitó: Dr. Vályi-Nagy István

Bevezető: Prof. Dr. Csákány György

„Forrai Jenő, a radiohematológia megalakítója” (emlékelőadás)

Prof. Dr. Petrányi György

Lokális osteopeniák

Dr. Köllő Katalin

Anémiák csontelváltozásai

Dr. Halm Gabriella, Dr. Göblyös Péter

Aspergillus okozta pulmonalis infekciók a hematológiai betegekben

Dr. Pitlik Ervin, Dr. Göblyös Péter

A haemophiliás arthropathiák képalakotása a klinikus szemszögéből

Dr. Nemes László

Az orvos-fizikusok és orvos-biológiai mérnökök szerepe a képpalkotó diagnosztikában

Kálmán László

Forrai Jenő szellemi öröksége

Dr. Göblyös Péter

Forrai professzor minden tisztelőjét szeretettel várjuk.

Pályázati felhívás

Az „Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány” Kuratóriuma pályázatot hirdet az Alzheimer-kór elméleti, alapkutatói kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó, 15–25 oldal terjedelmű dolgozat írására.

A pályázat anyagát képezheti nemzetközi folyóiratban megjelent első-szerzős közlemény is, mely hazai munka eredménye. Pályázhatnak egyetemi hallgatók, Ph.D hallgatók, ill. orvosok. Korhatár: 35 év. Az elnyerhető pályázati összeg: 60 000 Ft. A pályázatok beadási határideje: 2003. április 15.

A pályázatok elbírálásának várható időpontja: 2003. május 15.

A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni:

Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium, Szegedi Tudományegyetem 6720 Szeged, Somogyi u. 4.

Bővebb felvilágosítás a (06-62) 544-569-es telefonszámon.

Tájékoztató

A Magyar Belgyógyász Társaság Délmagyar Decentrumának XXXIV. Vándorgyűléséről

Időpont: 2003. 04. 24–25.

Helyszín: Magyarországi Németek Általános Művelődési Központja Baja, Duna u. 10.

Fő témák: Pitvarfibrillatio

Fő referátum: Zámolyi Károly főorvos (Szent Imre Kórház, Budapest)

Klinikopathológia

Kerekasztal, moderátor: Prof. Dr. Iványi Béla (Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézet)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Szent Pantaleon Kórház** (2400 Dunaújváros, Korányi Sándor utca 4-6.) főigazgatója, *dr. Máté-Kasza László* az alábbi állásokat hirdeti meg:

Traumatológia: szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; **Belgyógyászat:** szakorvos; **Fül-orr-gégész:** szakorvos; **Radiológia:** szakorvos; **Általános Sebészet:** szakorvos; **Pszichiátriai-Pszichoterápiás Osztály:** szakorvos; **Urológia:** szakorvos; **Neurológia:** szakorvos; **Reumatológia:** szakorvos.

Az állások mindegyike a pályázat benyújtása és elbírálása után azonnal betölthető.

Kiemelt bérezést biztosítunk a Traumatológia osztályon, a Belgyógyászati osztályon, valamint a Neurológia osztályon.

A lakhatási lehetőség eseti megbeszélés tárgyát képezi.

Keresünk továbbá az alábbi két területre *osztályvezető főorvost*:

- Radiológia
- Szemészet

Pályázati feltételek: szakirányú szakvizsga, 10 éves szakorvosi gyakorlat, tudományos munkában való jártasság, vezetési alkalmasság, részletes szakmai önéletrajz, nyelvismeret, képesítést igazoló okiratok másolata, erkölcsi bizonyítvány, működési nyilvántartásba való felvételtől igazolás, Orvosok Országos Nyilvántartása, MOK tagsági igazolvány másolata.

A Radiológiai osztályon CT működik, így az ebben való jártasság szükséges.

A pályázati anyaghoz kérem csatolni a szakmai koncepcióval kapcsolatos elképzeléseket, ill. egy nyilatkozatot a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról.

Juttatás: lakhatási lehetőség és bérezés megbeszélés alapján.

A *radiológus* főorvosi állás a pályázat elbírálása után *azonnal* betölthető.

A *szemész főorvosi* állás 2003. szeptember 1-től foglalható el. Mindkét pályázat beadásának határideje az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 nap.

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 nyelv felsőfokú ismerete
- számítógépes szövegszerkesztői ismeret (Windows, Word)
- kiváló magyar nyelvi készség (szabatos stílus, megbízható helyesírás)

Előnyt jelent:

- további számítógépes programok ismerete (PowerPoint, Excel)
 - németnyelv-tudás
- Szakmai önéletrajzát az alábbi címre várjuk:

Medical Tribune Kiadó Kft., *Illés Orsolya* HR manager, Orvostovábbképző Szemle szerkesztősége, 1300 Budapest Pf. 157.

A jelentkezőknek próbafordítást és szerkesztést kell végezniük.

A **Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet** felvételt hirdet *szakorvosok*, illetve szakvizsga előtt álló orvosok részére az alábbi szakmákban:

- *bőrgyógyászat,*
- *neurológia,*
- *urológia,*
- *onkológia,*
- *intenzív*

Bérezés: Kjt. alapján megegyezés szerint.

Lakásmegoldás megbeszélés alapján. Személyes érdeklődés mellett az írásos jelentkezést *Dr. Baksai István* főigazgató főorvos részére kérjük [Szolnok, Tószegi u. 21. tel: (06-56) 503-710]

A **Nagykátai Szakorvosi Rendelőintézet** *reumatológus* szakorvost keres, főfoglalkozású állásra, valamint *sebész szakorvost*, vagy *traumatológus szakorvost* délutáni részdíós állásra.

Bérezés: közalkalmazotti bértábla szerint.

Érdeklődni lehet:

délelőtt (06-29) 440-059/108-as mellék, vagy (06-29) 440-221-es telefonon

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház** (8420 Zirc, József A. u. 17.) pályázatot hirdet *belgyógyász* orvosi állásra.

Belgyógyász szakorvosok jelentkezését várjuk. Előnyt jelent a rehabilitációs szakvizsga.

A pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani a fenti címre.

A **Semmelweis Kórház** Kiskunhalas igazgatósága felvételt hirdet *szemész orvosi állás azonnali* betöltésére szakvizsgával rendelkező vagy szakvizsga előtt álló orvos részére.

Bérezés Kjt. szerint.

A pályázatok benyújtását *Dr. Benke Attila* főigazgató részére, Semmelweis Kórház 6400 Kiskunhalas dr. Monszpart László u. 1. címre kérjük.

A **Pest Megyei Flór Ferenc Kórház** megbízott főigazgatója pályázatot hirdet a *Sebészeti Osztályon belül kialakítandó önálló érsebészeti részlegre, szakorvosi és részlegvezetői* állásra.

Az állások 2003. március 15-től betölthetők.

A pályázatok *Dr. Marczell Mihály* megbízott főigazgatónak kell benyújtani.

Cím: 2143 Kistarcsa Semmelweis tér 1., telefon: (06-28) 506-800

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.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó 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.

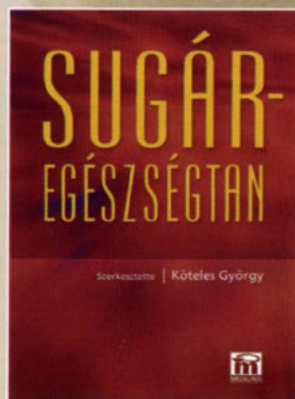
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: **Köteles György**

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

SIMVOR

simvastatin

**ELÉRHETŐ
CÉLOK
ELÉRHETŐ
ÁRON**

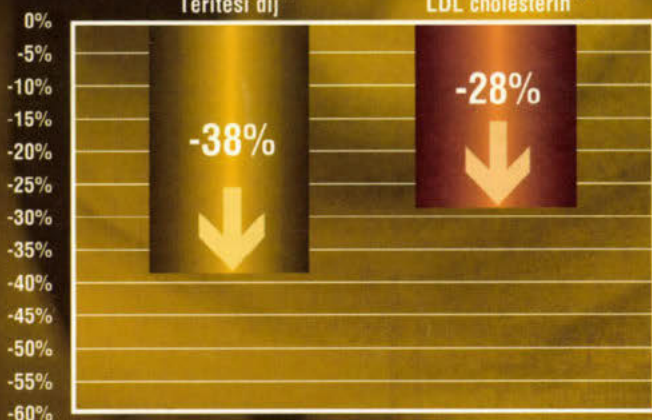
		Fogyasztói ár	TB támogatás	Térítési díj
SIMVOR 10 mg filmtabletta	28x	2 540 Ft	70%	762 Ft
Zocor 10 mg filmtabletta	28x	4 130 Ft	70%	1 239 Ft
SIMVOR 20 mg filmtabletta	28x	3 710 Ft	70%	1 113 Ft
Zocor 20 mg filmtabletta	28x	5 741 Ft	70%	1 722 Ft
SIMVOR 40 mg filmtabletta	28x	5 185 Ft	70%	1 555 Ft
Zocor 40 mg filmtabletta	28x	11 822 Ft	70%	3 547 Ft

forrás: Magyar Közlöny 6. szám (2003. január 21.)

SIMVOR 10 mg

Térítési díj *

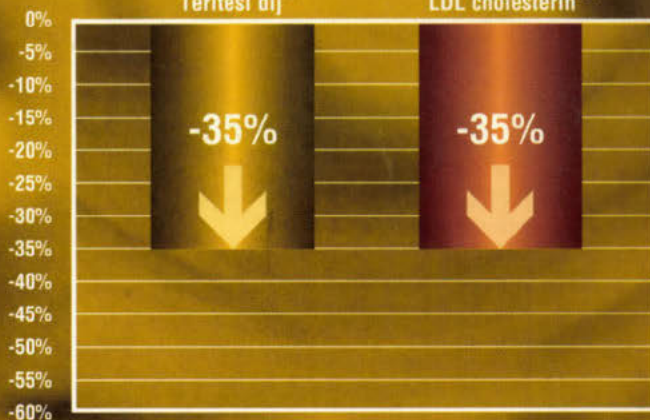
LDL cholesterolin **



SIMVOR 20 mg

Térítési díj *

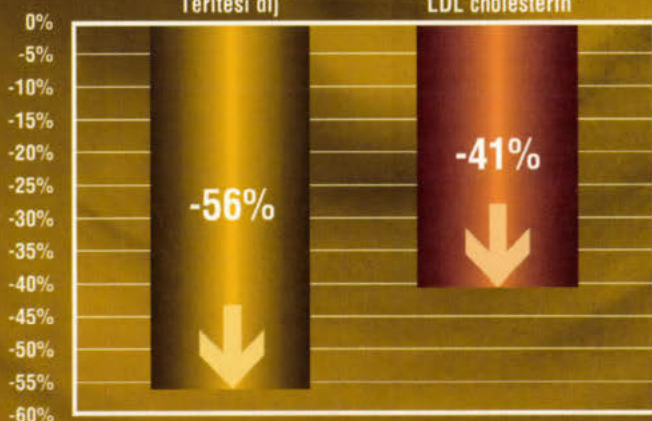
LDL cholesterolin **



SIMVOR 40 mg

Térítési díj *

LDL cholesterolin **



MEDICO UNO

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

RANBAXY

* A betegek által fizetett térítési díj különbsége az originális simvastatin (Zocor) és a bioekvivalens Simvor közt. (2003. február 1-től)

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.; Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 13. szám

2003. március 30.

560 Ft

Áttörés az emlőrák gyógyszeres prevenciója terén	597
ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK	
Stresszfehérjék az orvostudományban	605
A renin-angiotenzin rendszer jelentősége a diabeteses nephropathia patogenezisében, klinikai képének kialakulásában és kezelésében	613
KLINIKAI TANULMÁNYOK	
Tapasztalataink endoszkóposan végzett thoracalis sympathectomiával	621
KAZUISZTIKA	
Több csont destruktív elváltozása 1. típusú Gaucher-kórban	625
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	629
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	638
HÍREK	639



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**



Szilárd csontok és bizonyított töréskockázat csökkentés

Vertebrális és non-vertebrális
töréskockázat csökkentés. (1, 2)

Emlővédelem
és kardiovaszkuláris
biztonság. (3, 4, 5)

Egyszerű alkalmazás,
korlátozások nélkül.



Több, mint csontvédelem

Irodalom: 1. Delmas PD et al. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3609-3617.
2. Delmas P et al. Osteoporosis Int 2002; 13(Suppl1): O43.
3. Cauley JA et al. Breast Cancer Res Treat 2001; 65: 125-134.
4. Neven P et al. Gynecol Oncol 2002; 85: 388-390.
5. Barrett-Connor E et al. JAMA 2002; 287: 847-857.

Kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előíratát.
További információ: Lilly Hungária Kft, 1075 Budapest Madách Imre u. 13-14. VII. em. Telefon: 328 51 00

Lilly

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 13. szám – 2003. március 30.



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., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
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
Berkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,
Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 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 13. szám – 2003. március 30.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 30., 2003. Volume 144. No. 13.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Áttörés az emlőrák gyógyszeres prevenciója terén
Kahán Zsuzsanna dr., Thurzó László dr.

597

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Stresszfehérjék az orvostudományban

Sóti Csaba dr., Nardai Gábor dr., Csermely Péter dr.

605

A renin-angiotenzin rendszer jelentősége
a diabéteses nephropathia patogenezisében,
klinikai képének kialakulásában és kezelésében

Wittmann István dr., Degrell Péter dr.,
Komáromy Anette dr., Molnár Gergő A.,
Wagner Zoltán dr., Wagner László dr.,
Mazák István dr., Nagy Judit dr.

613

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Tapasztalataink endoszkóposan végzett
thoracalis sympathectomiával

Füzi Árpád dr., Szilágyi Károly dr., Rozsos István dr.,
Kollár Lajos dr., Keresztfalvi András dr.

621

KAZUISZTIKA

Több csont destruktív elváltozása
1. típusú Gaucher-kórban

Boda Andor dr., Erdős Melinda dr., Tóth Judit dr.,
Nagy Judit dr., Maródi László dr.

625

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

629

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

638

HÍREK

639

PÁLYÁZATI HIRDET MÉNYEK

640

Breakthrough in breast cancer chemoprevention
Kahán, Zs., Thurzó, L.

597

REVIEW ARTICLES

Stress proteins in medicine

Sóti, Cs., Nardai, G., Csermely, P.

605

Role of renin-angiotensin system pathogenesis,
in the clinical picture and in the treatment
of diabetic nephropathy

Wittman, I., Degrell, P., Komáromy, A., Molnár, G. A.,
Wagner, Z., Wagner, L., Mazák, I., Nagy, J.

613

CLINICAL STUDIES

Experiences with endoscopic
thoracic sympathectomy

Füzi, Á., Szilágyi, K., Rozsos, I., Kollár, L.,
Keresztfalvi, A.

621

CASE REPORTS

Rapidly developing bone destruction
in a patient with type 1 Gaucher disease

Boda, A., Erdős, M., Tóth, J., Nagy, J., Maródi, L.

625

FROM THE LITERATURE

629

LETTERS TO THE EDITOR

638

NEWS

639

Taxol®

(paclitaxel) injekció 30mg/5ml, 100mg/17ml

SerWise Studio

BREASTTAX2002/01



Élet...
Sikerünk ebben mérhető

Az előrehaladott emlőrák kezelésére
-előzetesen eredménytelen kemoterápia esetén is

Kiemelkedően magas válaszadási arány (56% RR)
monoterápiában is

(E. Perez: Paclitaxel in Breast Cancer. The Oncologist 1998,3:373-398)

Biztonságosan és hatékonyan alkalmazható
egyéb citosztatikumokkal

Az OEP által kijelölt centrumokban 100%-ban támogatott kezelés
(a 309/2001 (VI. 21) Kormányrendelet által kihirdetett indikációkban)

További információ az alkalmazási előiratban található.
Alk. előirat száma: 432/41/2001



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Bristol-Myers Squibb Kft., 1054 Budapest, Szabadság tér 7. Tel.: 301-9702 Fax: 301-9701

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések között a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetések, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségé. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségéi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajozt ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tif, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerzők nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címdalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címdaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalton sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve – az utolsó szerző neve előtt „és”, a szerzők munkahelye (feltüntetve a város is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2-3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

„Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszer”, „Eredmények” és „Következtetések” lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésselvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közzölték, csak a metódika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kézirathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámmal az értékek törtként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények új-szerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábcéssorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai”) írands. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015-2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293-2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer” fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológus írásmód követendő.

Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

Áttörés az emlőrák gyógyszeres prevenciója terén

Kahán Zsuzsanna dr. és Thurzó László dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Onkoterápiás Klinika (igazgató: Thurzó László dr.)

Az emlőrák a fejlett országok vezető női daganatos betegsége. Megelőzésére különféle törekvések jelentek meg. A szerzők áttekintő közleményben a nemzetközi irodalomból kemoprevencióként ismert gyógyszeres lehetőségeket tárgyalják. Bármilyen emlőrák prevenció beavatkozás előtt alapvető az egyén vagy populáció emlőrákriszikojának a megbecslése. Gyakorlati szempontok miatt érdemes két rizikócsoportot megkülönböztetni. Magas rizikó esetén örökletes hajlam, vagyis „nagy penetranciát mutató” szomatikus génmutáció áll a háttérben, közepes rizikó esetén a daganatmanifesztációban nagy jelentősége van a hormonális hatásoknak. A tamoxifen az emlőrák kezelésében legkiterjedtebben vizsgált „antiösztrogén”, melyet az elmúlt években kemoprevenció szerként is teszteltek. Eddig négy nagy randomizált, tamoxifennel folytatott prevenció vizsgálat eredményét közölték. A legnagyobb, amerikai vizsgálatban a kezelés mintegy felére csökkentette az invazív és „in situ” emlőrákok előfordulását. Ez a hatás elsősorban az ösztrogénreceptor pozitív, illetve jobb prognózisú daganatokra irányult. A kedvező eredmények hatására a gyógyszert emlőrák-prevencióra is törzskönyvezték az Amerikai Egyesült Államokban. Hasonló eredményeket adott az „International Breast Intervention Study”. Az olasz, illetve angol „Royal Marsden Hospital” vizsgálat a tamoxifen kemoprevenció hatékonyságát nem bizonyította, amit a protokollok, illetve a betegbeválasztás sajátosságaival magyaráznak. Tamoxifen adásakor valamennyi vizsgálatban nőtt az endometriumrák és a thromboemboliás szövődmények kockázata, illetve emelkedett a cataracták száma. E mellékhatások főleg 50 év felett jelentkeztek. Örökletes emlőrákhajlam esetén fokozott jelentősége van az emlőrák-prevenciónak. A profilaktikus mastectomia és a gondos szűrés mellett ebben a csoportban is hatékonyak tűnik a tamoxifen és a kétoldali oophorectomia. Számos új kemoprevenció lehetőség vár tesztelésre. A menopausás korcsoportban a raloxifene és az aromatázgátlók, praemenopausában a „gonadotrop hormone-releasing hormone” analógok, illetve a retinoid fenretinide alkalmazása tűnik perspektivikusnak. Ezeket jelenleg folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban tanulmányozzák. Valószínűnek látszik, hogy a jövőben nem egyetlen, egyedül hatékony emlőrák-prevenció módszer, hanem individuális rizikó alapján megválasztott individuális profilaxist alkalmazunk majd.

Kulcsszavak: emlőrák-prevenció, emlőrákrisziko, tamoxifen, raloxifene, aromatázgátlók, fenretinide, IGF-I, BRCA1, BRCA2

Breakthrough in breast cancer chemoprevention.

Breast cancer is the most frequent female malignant disease in developed countries. Various approaches are being developed for breast cancer prevention. Medical prevention called chemoprevention is reviewed. Prior to any intervention estimation of breast cancer risk is mandatory. For practical reasons distinction of two risk groups is useful. In the high risk group inherited gene mutation showing high penetrance may be suspected, while in the medium risk group hormonal factors play an important role. The antiestrogen tamoxifen has been extensively investigated in breast cancer and also tested for the prevention of breast cancer. The results of four randomized tamoxifen prevention studies have been published. In the largest, American trial the number of invasive or „in situ” breast cancers was halved by tamoxifen. Particularly estrogen receptor positive and relatively good prognosis breast cancers were reduced. Similar results were obtained in the „International Breast Intervention Study”. Tamoxifen has been registered for breast cancer prevention for high risk individuals in the United States. The Italian and English („Royal Marsden Hospital”) studies did not prove significant preventative effect for tamoxifen that may be explained by the characteristics of the study protocols and study populations. Increased rates of endometrial cancer, thromboembolic events and cataract were observed under tamoxifen treatment, especially over the age of 50. Prevention has an increased importance in gene mutation carriers. Besides prophylactic mastectomy and close surveillance tamoxifen and bilateral oophorectomy or the use of gonadotropin releasing-hormone analogs seem efficient in this group. Various new chemoprevention strategies are under testing. Raloxifene and the aromatase inhibitors show advantage in menopausal women, the retinoid fenretinide and the gonadotropin releasing-hormone analogs seem promising for premenopausal individuals. The use of these agents are investigated in clinical trials. It is likely that not one single method will be applied for breast cancer prevention in the future. Preferably individual prevention strategies based on individual risk assessment will be developed.

Key words: breast cancer prevention, breast cancer risk, tamoxifen, raloxifene, aromatase inhibitors, fenretinide, IGF-I, BRCA1, BRCA2

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ER = ösztrogénreceptor; AI = aromatázgátló; DCIS = „in situ” ductalis carcinoma; IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor I; IGFBP-3 = inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 3; COX-2 = ciklooxygenáz-2; SERM = szelektív ösztrogénreceptor modulátor

Az emlőrák a fejlett országok vezető női daganatos betegsége. Európában 100 000 lakosonként 50–60, évente mintegy 190 000 új esetet észlelnek. Magyarországon az emlőrák-előfordulás a nyugati országhoz hasonló: 2000-ben 6190 új esetet diagnosztizáltak, sajnos az emlőrák-mortalitás a nyugati trend-

től eltérően egyelőre nem mutat csökkenést. Az emlőrák megelőzésére különféle törekvések jelentek meg. Áttekintő közleményünkben a gyógyszeres megelőzési lehetőségeket, a nemzetközi irodalomból kemoprevencióként ismert eljárást tárgyaljuk. Ezt a szót *Sporn* használta először a carcinogenesis folyamatát megakadályozó olyan gyógyszerek alkalmazására, melyek a megtévesztő elnevezés ellenére nem kemoterapeutikumok (43).

Emlőrák-rizikó

Bármilyen emlőrák-prevenációs beavatkozás előtt alapvető az egyén vagy populáció emlőrák-rizikójának megbecslése. Ez annak a valószínűségét fejezi ki, hogy az illető egész élete, vagy életének bizonyos időszaka alatt emlőrák alakuljon ki. A számmal jellemezhető emlőrák-hajlamot vagy az átlagpopuláció emlőrák-rizikójához hasonlítják (relatív rizikó), vagy annak a valószínűségét fejezik ki, hogy a betegség megjelenjen (kumulatív rizikó).

Az elmúlt években, különösen a nyugati országokban fokozott figyelemmel fordulnak az emlőrákkal kapcsolatos kérdések felé. Egyre inkább van igény a betegségre való hajlam megismerésére, különösen családi terheltség esetén. Ha beigazolódik a fokozott emlőrák-rizikó, az illető speciális szűrőprogramban vehet részt, életmódbeli tanácsokkal látható el, vagy célzott gyógyszeres prevencióban, kemoprevencióban részesíthető. Már a háziorvosnál, nőgyógyásznál, onkológusnál, radiológus-mammográfusnál felmerülhet annak kérdése, hogy kell-e gondolni fokozott emlőrák-hajlamra. Ennek megítéléséhez speciális ismeretekre van szükség. Többnyire gyorsan kiderül, hogy a terhelő családi anamnézis milyen súlyú. Gyakorlati szempontok miatt már ez alapján érdemes a vizsgált személyt, populációt vagy magas, vagy közepes rizikócsoportha sorolni (13, 14). A kétféle emlőrákhajlamnak ugyanis alapvetően eltérő a prognóza, eltérő a patomechanizmusa, és eltérő segítséget igényel (28).

Ha az elsőfokú rokonok/felmenők körében többszörös, fiatal korban jelentkező emlőrák-előfordulás mutatható ki, gyanú lehet „nagy penetranciát mutató”, vagyis nagy valószínűséggel manifesztálódó örökletes génmutációra (34). Ilyenkor tehát az egyén örökletes emlőrák-hajlama merül fel, és speciális vizsgálatokra – családfavizsgálat, az egyén/rokonság genetikai vizsgálata – lehet szükség. Ideálisan ez speciális genetikai tanácsadó központokban történik, ahol multidiszciplináris team tagjai: genetikus, onkológus, sebész, pszichológus stb. foglalkoznak az illetővel (24). Mivel az (ismert) örökletes génhiba miatt jelentkező emlőrákok aránya viszonylag alacsony (az összes emlőrák 10%-a), és maga a kivizsgálás is stresszt jelent, komolyan kell mérlegelni, hogy az örökletes génhiba lehetősége valóban felmerül-e. Csak indokolt esetben érdemes elvégezni a bonyolult vizsgálatot, természetesen a beteg korrekt tájékoztatásával és beleegyezésével, megfelelő laboratórium-

ban. Ezért a legfejlettebb országokban is csak néhány, nagy lakosság kiszolgálására, speciális tevékenységre felkészült központban folyik az egyébként költséges genetikai vizsgálat. Magyarországon az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Intézetében dr. Oláh Edit professzornő vezetésével folyik azoknak a vizsgálata, akiknél örökletes génhiba lehetősége felmerül. Hogy mennyiben indokolt ma a fokozott emlőrák-hajlamú egyének genetikai vizsgálata, vagyis mennyiben jelent az előnyt számukra, komoly szakmai vita tárgya. Ezt jelzi az Amerikai Onkológus Társaság (ASCO) (45), illetve a Brüsszelben rendezett Második Európai Emlőrák Konferencia ezirányú állásfoglalása is.

Közepes rizikó lehetőségére akkor gondolhatunk, ha a családi emlőrák-halmozódás nem jelentős, illetve az érintetteknel nem fiatal életkorban manifesztálódik, és az egyéb daganatok társulása sem jellemző az ismert (legtöbbször *BRCA1* és *BRCA2*) génmutációkhoz társuló szindrómákra (24, 34). A daganatmanifesztációban nagy jelentősége van a karcinogén nemi hormonoknak, vagyis a kumulatív női nemi hormon expozíció (menarche, menopausa ideje, hormonkezelések) idejének és a terhességeknek. Ilyenkor a fokozott emlőrák-hajlam a különböző nem nagyon jelentős genetikai eltérések (alacsony penetranciát mutató génhiba?) és a környezeti hatások keveredésével magyarázható. Az emlőrák-rizikó megbecslésére különféle módszereket fejlesztettek ki.

A legelterjedtebb Gail-féle modell (18) a menarche, az első élveszülés időpontját, az emlőrákos elsőfokú rokonok számát, az életkort veszi tekintetbe, illetve olyan „indexlaesiók” előfordulását, melyek benignus voltak ellenére a fokozott hajlamot jelzik. A Gail-modell kumulatív rizikót ad meg 20-tól 80 éves korig. Közepes rizikójú esetén megbízhatóbban alkalmazható, mint a magas rizikójú csoportban (13). A Claus-modell (5) elsősorban a családi halmozódásra vonatkozó adatokat használja, és kumulatív rizikót ad meg. Amennyiben örökletes emlőrák-hajlam merül fel, kifejezetten erre a rizikócsoportha kifejlesztett módszert érdemes használni (14).

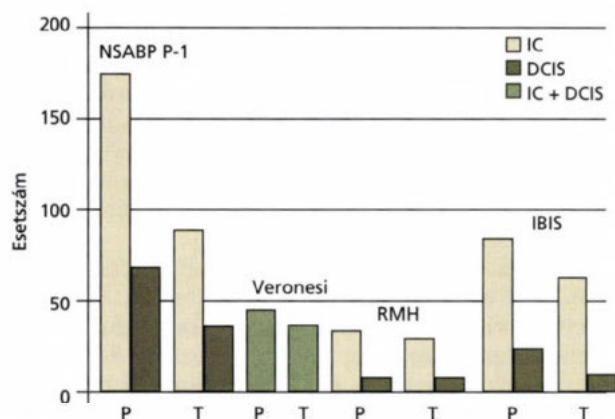
Vannak olyan számítógépes programok (egyikük például a National Cancer Institute honlapján bárki számára hozzáférhető), melyek használatával az egyéni emlőrák-rizikó gyorsan és könnyen megbecsülhető (2, 14). Ezeket az adatokat azonban mindig kellő óvatossággal és tapintattal kell kezelni.

Emlőrák-prevenció tamoxifennel

Az ösztrogének emlőrákra gyakorolt stimuláló hatása több mint száz éve ismert. Azóta azt is tudjuk, hogy hatásukhoz ösztrogénreceptorok (ER) jelenlétére is szükség van (27). Kézenfekvő tehát minden olyan eljárás prevenció alkalmazása, mely az ösztrogének képzését csökkenti, illetve helyi hatását gátolja meg az ER-ok blokkolásával.

A tamoxifen az emlőrák kezelésében legkiterjedtebben vizsgált, ma már kemoprevenációs szerként is

törzskönyvezett „selective estrogen receptor modulator” (SERM), 1971 óta alkalmazzák emlőrákbetegségben (10, 11, 26, 32). Miután igen aktívnek bizonyult áttétes emlőrákban, korai emlőrákban is tesztelték mint kuratív célú adjuváns terápiát. Nagyszámú, több tízezer betegre kiterjedő vizsgálat igazolta hatékonyságát ER pozitív tumor esetén menopausában és praemenopausában egyaránt (12). Ilyen alkalmazásban nemcsak a recidívaarányt és a túlélést javította, de hatására mintegy 50%-kal csökkent a metakrón ellenoldali emlőrák előfordulása is (12). A legutóbbi analízis szerint ez utóbbi védő hatása legalább 15 éven át tart. Hasonlóan csökkenti az ellenoldali emlőrák incidenciáját in situ ductalis carcinoma (DCIS) esetén a komplex kezelés részeként adott tamoxifen is (16). Ezek az eredmények hívták fel a figyelmet a tamoxifen lehetséges emlőrák-prevenációs alkalmazására, és megindultak a tamoxifen preventív vizsgálatok (8, 9, 35). Eddig négy nagy randomizált, placebokontrollált, kettős vak preventív vizsgálat eredményét közölték részletesen (1. ábra) (8, 9, 15, 38, 47, 48). A tamoxifen dózisa 20 mg volt, általában 5 éven át adták, és a vizsgálatba való belépéskor, majd évente történő mammográfiával vizsgálták az emlőrák előfordulását (1. ábra).



1. ábra: Emlőrák-előfordulás az amerikai (NSABP P-1), az olasz (Veronesi) és az angol (RMH), illetve IBIS tamoxifen preventív vizsgálatokban. Az NSABP P-1 vizsgálatban 13 175, az olasz vizsgálatban 5408, az angol vizsgálatban 2494, az IBIS vizsgálatban 7152 nő kapott randomizáltan placebo (P) vagy tamoxifent (T). Az invazív carcinomák (IC), illetve „in situ” ductalis rákok (DCIS) gyakorisága az NSABP P-1 és az IBIS vizsgálatban mutatott szignifikáns különbséget

A legnagyobb és áttörő sikert hozó vizsgálat a 13 175 fokozott rizikójú asszony emlőrák-prevenációs célú tamoxifen kezelését folytató NSABP P-1 volt (15). Az emlőrákhajlamot a Gail-modell alapján becsülték (18), melynek eredményét a vizsgálatba jelentkezőkkel is közölték csakúgy, mint a tamoxifenrel összefüggő várható előnyöket és hátrányokat. Már a vizsgálat korai szakában szignifikáns eltérés mutatkozott a kezelt és a kontroll kar között: a placebo karon 244 emlőrákot észleltek, melyek közül 175 volt invazív, és csupán 124-et a tamoxifen karon, melyek közül 89 volt invazív. A tamoxifen tehát

mintegy felére csökkentette az emlőrák-előfordulást. Ez a hatás elsősorban az ER pozitív daganatok számának megcsökkenésében nyilvánult meg, míg az ER negatív esetek számában nem mutatkozott lényeges különbség a két kar között. A tamoxifen hatására elsősorban a jobb prognózisú esetek száma csökkent: szignifikánsan kevesebb volt a nyirokcsomó negatív, illetve 1–3 nyirokcsomó pozitív tumor, míg a 4 vagy több nyirokcsomó pozitív esetek száma lényegesen nem különbözött a két kar között. A nyilvánvalóan pozitív eredmények hatására a vizsgálatot 47,7 hónapos átlagos, illetve 54,6 hónapos medián követési idő után megállították, és minden résztvevőnek tudomására hozták, hogy a vizsgálat melyik karján kapta a kezelést. Ekkor a résztvevők maguk dönthettek arról, hogy a továbbiakban szednek vagy nem szednek tamoxifent. Az NSABP P-1 vizsgálatban nem mutatkozott különbség az ischaemiás szívbetegség gyakoriságában a két kar között, de a csonttörés a placebo kapott csoportban gyakoribb volt, különösen az 50 évnél idősebbek körében. A tamoxifen 2,5-szeresre emelte az invazív endometrium-carcinoma rizikóját, és gyakrabban fordult elő az 50 évnél idősebbeknél. Tamoxifen mellett, ugyancsak különösen az idősebb korcsoportban szignifikánsan megemelkedett a pulmonalis emboliák, a mélyvénás thrombosisok és az agyi vascularis történések száma. Az NSABP P-1 vizsgálat ugyanakkor meggyőzően bizonyította, hogy a tamoxifen a fokozott rizikójúak emlőrák-előfordulását jelentősen csökkenti, és a vizsgálat hatására 1999-ben az FDA ebben az indikációban is törzskönyvezte a gyógyszert. A tamoxifennel végzett olasz preventív vizsgálat ugyancsak 1992-ben indult. Ebben 5408 hysterectomián átesett asszonyt választottak be, 48%-uknál kétoldali oophorectomia is történt (47, 48). Így a résztvevők felének az átlagpopulációnál alacsonyabb emlőrák-rizikója volt, bár egyesek női nemi hormon pótlást is kaptak. Nyolcvanegy-hónapos utánkövetésnél csupán nem szignifikáns tendenciabeli különbség volt a kezelt és kontrollcsoport emlőrák-előfordulása között. Figyelemreméltó azonban, hogy a hormonpótlást is kapók körében szignifikánsan kevesebb emlőrákos eset fordult elő tamoxifen mellett, mint a kontrollcsoportban. Az aktív karon gyakoribb volt a mélyvénás thrombosis, a pulmonalis embolia és a cerebrovascularis inzultus.

Az angol „Royal Marsden Hospital” tamoxifen kemoprevenációs vizsgálatba 2494 egészséges, családi emlőrák-halmozódás miatt fokozott rizikójú nőt választottak be (38). A vizsgáltak kb. egynegyede részült női nemi hormon pótlásban. Az 1986 és 1996 közötti bevásztási periódus elhúzódó volt. Hetvenhónapos medián utánkövetés után nem volt szignifikáns különbség a kezelt és a kontrollcsoport emlőrák-előfordulása között, még a hormonpótlást kapó alcsoportban sem. A résztvevők többsége a nyolc évre tervezett kezelést idő előtt abbahagyta, nagyobb részt a tamoxifen kellemetlen mellékhatásai miatt, bár „hasznos” mellékhatásként koleszterinszint-csökkentést is észleltek. A vizsgálat negatív eredményét a lassú bevásztással és a döntően kifejezetten magas rizikójú (tamoxifenre nem érzékeny BRCA1 génmutáció?) egyén részvételével magyarázzák.

Az „International Breast Intervention Study” (IBIS) vizsgálat 1993-ban indult meg (8, 9). A 7139 fokozott rizikójú asszony kezelésével kapcsolatos eredmények öt éves medián utánkövetés után igen hasonlóak az amerikai prevenció vizsgálatéhoz: a tamoxifen az emlőrák-előfordulást mintegy 33%-kal csökkentette. Ötven százalékkal csökkent az ER pozitív tumorok száma, míg nem változott az ER negatív tumorok előfordulása. Az olasz vizsgálatnál egyezően tamoxifennel együtt adott hormonpótlás mellett nem nőtt az emlőrák-rizikó. Az endometrium carcinoma kockázata 2–2,5-szeresre, a thromboemboliás szövődmények esélye 2,5–4-szeresre nőtt tamoxifenkezelés mellett, de sem az agyi, vagy egyéb vascularis történések száma, sem a cataracta előfordulási aránya nem nőtt a kezelt kar betegeiben.

A felsorolt prevenció vizsgálatok több kérdést is felvetnek (17). A legfontosabb: vajon a tamoxifen valóban megakadályozza-e az emlőrák kialakulását, vagy csak késlelteti? Ehhez a vizsgálatok további követése szükséges. Sajnos éppen a legnagyobb, amerikai vizsgálat nem szolgáltatott adatot a kérdés megválaszolásához, mivel etikai megfontolások miatt a tervezettnél hamarabb felfedték, hogy kit melyik karra randomizáltak. A vizsgálat korai lezárása nem teszi lehetővé az emlőrák-mortalitásra vonatkozó hatás megítélését sem. Az európai vizsgálatokban azonban folytatják az utánkövetést, és 10–15 év után lehetőség lesz az eredmények hosszabb távú analizésére. A másik fontos kérdés: mivel a tamoxifen csakis a hormonszenzitív tumorok megelőzését eredményezi, hogyan lehetne kiválasztani azokat, akiknél ER pozitív emlőrák kialakulása várható? E kérdés tovább vizsgálja a prognosztikus/prediktív rizikó tényezőkre alapozott egyéni emlőrák-profilaxis kérdéskörhöz (lásd később), és megválaszolásához kiterjedt klinikai adatbázis további vizsgálatára, elemzésére volna szükség.

Örökletes emlőrák-rizikó és kemoprevenció

Fokozottan merül fel megbízható prevenció eljárás igénye örökletes emlőrákhajlam esetén. Egyelőre a profilaktikus teljes vagy subcutan mastectomia jelenti a leghatékonyabb prevenciót ebben a populációban: legalább 90%-kal csökkenti az emlőrák-előfordulást (21). A *BRCA1* és *BRCA2* génmutációt hordozók nemcsak emlőrákra, hanem petefészekrákra is veszélyeztetettek. *BRCA1* és *BRCA2* génmutáció hordozókban végzett profilaktikus kétoldali oophorectomia nemcsak az ovariumrák gyakoriságát, de az emlőrák-rizikót is mintegy felére csökkentette (29, 39). A hatás feltétlenül a női nemi hormonok kiiktatásával magyarázható annak ellenére, hogy a betegek egy része a műtét után alacsony dóziszú hormonpótlásban részesült.

Narod és munkatársai azt vizsgálták, hogyan alakul a korai emlőrák miatt adjuváns tamoxifenkezelést kapó, illetve adjuváns kemoterápiában, oophorecto-

miában részesülő *BRCA1* és *BRCA2* génmutációt hordozók metakrón ellenoldali emlőrák előfordulása (33). A 476 *BRCA1* és 117 *BRCA2* génmutációt hordozó emlőrákos beteg átlagos 9,7 éves utánkövetésével szerzett adatok szerint a tamoxifen ebben a betegcsoportban is mintegy felére csökkenti az ellenoldali emlőrák valószínűségét. A kezelés 4 évre vagy tovább való meghosszabbítása kifejezetten fokozta a protektív hatást. Ugyanebben a vizsgálatban 185, 50 évnél fiatalabb betegnél történt kétoldali oophorectomia. Ennek védő szerepe is egyértelmű volt, mely hozzáadódott a tamoxifenéhez. Az adjuváns kemoterápiának is volt, de csak átmeneti, 2 évig érvényesülő védő hatása az ellenoldali emlőrák szempontjából, mely hozzáadódott az egyéb adjuváns kezeléseket ilyen irányú hatásához. Érdekes, hogy a tamoxifen-terápia a *BRCA1* és *BRCA2* mutációt hordozóknál egyaránt effektív volt, holott a *BRCA1* mutációt hordozók emlőrákja általában ER negatív, míg a *BRCA2* hordozóké ER pozitív (30).

Új törekvések

Az elmúlt harminc évben óriási lépést tettünk az eddig csak álomnak tűnő rák megelőzés terén. A tamoxifent az Amerikai Egyesült Államokban elsőként regisztrálták és ajánlják fokozott emlőrák-rizikó esetén kemoprevencióra (4), az európai ajánlás azonban óvatosságra int: csakis klinikai vizsgálatban javasolja alkalmazását (3). Ritkán jelentkező, de akár fatális kimenetelű mellékhatásai és korlátozott hatékonysága miatt még előnyösebb prevenció szerekre van szükség.

Egy a kockázat-haszon (risk-benefit) arány szempontjából biztató második generációs SERM a raloxifene (Evista[®], Lilly), melyet több országban osteoporosisellenes szerként törzskönyvezték. A raloxifene antiösztrrogénszerű hatást gyakorol az emlő mirigyállományára és az endometriumra is, míg ösztrrogénszerű hatása van a csontokra és a lipidháztartásra. A *Multipler Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE) klinikai vizsgálatban menopausás osteoporosisos betegek 60, illetve 120 mg raloxifene placebo-kontrollált kezelését végezték (7). Negyven-hónapos medián utánkövetésnél az emlőrákincidencia drámai, 76%-os csökkenését észlelték. Bár a raloxifene mintegy háromszorosra növelte a mélyvénás thrombosis rizikóját, endometriumrák halmozódását nem észlelték. A raloxifene emlőrák-prevenció hatását a *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR) vizsgálatban, az NSABP második prevenció vizsgálatában vetik össze a tamoxifenével (10). A STAR vizsgálatot 1999-ben indították el, és a terv szerint 22 000 menopausás nő választanak majd be. A raloxifene praemenopausában való alkalmazása egyelőre nincs napirenden: sem tapasztalat nincs e korosztály raloxifene-kezelésével, sem szükség nincs a tamoxifen kedvezőbb mellékhatás-profilú alternatívájára, mivel a tamoxifen hátrányos mellékhatásai inkább 50 éves kor felett halmozódnak.

A tamoxifen az ER blokkolásával védi ki a 17- β -ta-ösztadiol stimuláló hatását. Az aromatazénzim-gátló szerei (AI) az ösztrogénszintézis utolsó lépését, a prekursor androgén androsztendion és tesztoszteron aromatazicóját akadályozzák meg. Az AI-k a menopausás emlőtumoros betegek perifériás ösztrogénszintézisét hatékonyan blokkolják. Ennek hatására a keringő és a tumorban mérhető ösztrogénszint jelentősen csökken. A ma használatos szelektív AI-k csekély mellékhatás árán, eredményesen alkalmazhatók hormonszenzitív áttétes/előrehaladott emlőrák esetén. Ezért az elmúlt években több vizsgálat indult korai emlőrákban való adjuváns alkalmazásukkal. Egyikük, az ATAC vizsgálat korai eredményei szerint az anastrozole (Arimidex[®], Astra Zeneca) a tamoxifennél szignifikánsan hatékonyabb nemcsak a recidíva/relapsus megelőzésében, de alkalmazása mellett 58 százalékkal kevesebb az ellenoldali (metakrón) emlőrák, mint a hagyományos (tamoxifen) kezelésnél (1). Anastrozole-terápia mellett nem észleltek endometriumrák-halmozódást, gyakori hüvelyi folyást/vérzést, vénás thromboemboliás szövődményt, cerebrovascularis történet. Több volt azonban a csont-ízületi panasz és a csonttörés. Utóbbiak az AI-ok direkt ösztrogénszint-csökkentő, illetve osteoporosiskeltő hatásával magyarázhatók. Az ATAC vizsgálat tehát újabb indikációs területeken erősítette meg a modern AI-k tamoxifennel vetekedő aktivitását. Ez stimulálta azt a törekvést, hogy az AI-k helyét közvetlenül az emlőrák-prevenció területén is vizsgálják. Most szerveződik nemzetközi összefogással az a randomizált, kontrollált kettős vak vizsgálat (IBIS-2), mely fokozott rizikójú 40–70 éves menopausás nők preventív célú ötéves anastrozole-, illetve tamoxifenkezelését hasonlítja össze. A terv szerint egyrészt 6000 fokozott rizikójú egészségest, másrészt 4000 DCIS miatt kezelt emlőrákost választanak majd be. Az első csoportban 2 kezelési karon vagy anastrozole-t, vagy placebót adnak. A DCIS miatt kezeltéknél placebo csoport nem lesz. A cél az anastrozole emlőrák-, ezen belül ER pozitív emlőrák-előfordulásra, továbbá emlőrák mortalitásra gyakorolt hatásának, valamint a szer tolerálhatóságának vizsgálata (9).

A 35 éves kor előtt jelentkező menopausa jelentősen, mintegy 60–75%-kal csökkenti az emlőrákrisikót, a kétoldali oophorectomia pedig olyan védelmet ad, mely annál kifejezettebb, minél korábbi életkorban történik (43). A hypophysis-ovarium tengelyre ható gonadotropin-releasing hormon analógok 5–15 éven át történő alkalmazásával (mely a kétoldali oophorectomia hatásával egyenértékű, de reverzibilis „gonadotrophectomiát” biztosít) egyes becslések szerint 31–70%-os emlőrákincidencia-csökkenés érhető el (22). Az idő előtti menopausa káros mellékhatásai alacsony dózisu nemi hormon pótlással csökkenthetők (42). A kombinált kezeléssel a fokozott emlőrák-rizikót jelző mammográfiás emlődenzitás is csökken (42).

A retinoid fenretinide (4-hydroxy-phenyl-retinamid, 4-HPR) preventív hatását mind korai emlőrákban (metakrón contralateralis emlőrák-incidencia?), mind fokozott rizikójú egészségeseknél tesztel-

ték (49). Védő hatás csak a praemenopausás nőkben mutatkozott. Hatását az insulin-like growth factor-I (IGF-I-) háztartás, ezen belül az insulin-like growth factor binding protein-3- (IGFBP-3-) szint modulálásával fejt ki (49). A fenretinide génpolimorfizmus miatt különböző egyéneknél különböző fokú IGFBP-3 emelkedést indukál (36).

Kísérletes adatok, illetve a familiáris colonpolyposisban szerzett klinikai eredmények azzal biztatnak, hogy a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim (46) gátlása hatékony eljárás lehet egy sor daganat, így az colorectalis, fej-nyaki, hólyag-, nyelöcsődaganatok mellett az emlőrák kezelésére, illetve preventiójára (23). A COX-2 túlprodukciója a daganatok széles körében kimutatható, expresszióját a növekedési tényezők fokozzák. Szerepe van a daganatsejtek apoptózisának gátlásában, serkenti az angiogenezist, általános hatásai közül pedig kiemelést érdemel a különböző mérgek, xenobiotikumok lebontása. A COX-2 gátlásával csökken a gyulladáshoz vezető prosztaglandinok képződése, mely a daganatsejtek apoptózisához vezet. *Sharpe* csaknem 30 000 fős populációt tanulmányozva a nem szteroid gyulladásgátlók kifejezett védő hatását észlelte mind az emlőrák-rizikó (relatív rizikó: 0,76), mind a daganatos betegség stádiuma szempontjából (41).

A jövő: egyéni célzott prevenció

A sikerek ellenére kiábrándító tény, hogy az emlőrák-prevenációs vizsgálatokban a résztvevők nagy része feleslegesen szedte a tamoxifent. Vagy azért, mert így is lett, vagy azért, mert egyébként sem alakult volna ki daganata. Valószínűnek látszik, hogy a jövő nem egyetlen, egyedül hatékony emlőrák-prevenációs módszeré lesz. Mint ahogy az emlődaganatok heterogén csoportjában prognosztikus/prediktív tényezőkre alapozott „egyenre szabott” kezelési módszereket alkalmazunk, a veszélyeztetetteknel is individuális rizikómegállapítás alapján fogunk majd individuális profilaxist alkalmazni. „Prediktív” rizikótényezőkre van tehát szükség, melyek nemcsak az emlőrákhajlamot adják meg, de megjósolják azt is, milyen intervenció lenne a leghatékonyabb az adott esetben. Ez a lehetőség ma még csak körvonalazódni látszik. Talán így lehet majd alkalmazni az örökletes génmutációk molekuláris analízisét, a mammográfiás felvételen látható fokozott emlődenzitás hiányát vagy meglétét, az ösztrogének, IGF-I, illetve az IGFBP szérumszintjét, az egyén születési súlyát. A benignus emlőelváltozások közül az atypiát és HER-2 overexpressziót mutatók gyakrabban előhírnökei a későbbi valódi ráknak, mint a nem HER-2 overexpresszálók (44).

Nem fér kétség ahhoz, hogy az ösztrogénexpozíció az emlőrákok jelentős részének kialakulásában kóroki szerepet játszik (20). Úgy tűnik, hogy főleg ilyen esetekben van létjogosultsága az antiösztrogének preventív célú alkalmazásának. Erre utalnak a MORE vizsgálatban végzett hormonvizsgálatok:

azoknál a menopausás asszonyoknál, akiknek számuk ösztadiol-szintje igen alacsony (a 10 pmol/l méréshatár alatti) volt, nem volt különbség az emlőrák előfordulási gyakoriságban a raloxifene-t, illetve a placebót kapó csoportok között (6). Jelentősen profitáltak viszont a raloxifene adásból azok, akik kumulatív ösztrogénexpozíciója a legmagasabb volt (31). A tamoxifennel végzett olasz prevenció vizsgálat különös jelentősége, hogy azt is tanulmányozta, hogyan befolyásolja az emlőrák-incidenciát a női nemi hormon pótlás mellett alkalmazott SERM, tamoxifenterápia. A hormonpótlást is kapók körében szignifikánsan kevesebb emlőrákos eset fordult elő tamoxifen mellett, mint a kontrollcsoportban (48). A SERM-ek emlőrák-prevenció adása tehát fokozott ösztrogénhatás esetén tűnik a legésszerűbbnek, fiatal korban tamoxifen, idősebb korban raloxifene alkalmazásával.

Az IGF-háztartás eltérése génpolimorfizmus, de életmódbeli szokások (mozgáshiány, túlsúly) következménye is lehet. Szignifikánsan gyakoribb volt az emlőrák olyan praemenopausásoknál, akiknek magasabb volt az IGF-I, illetve alacsonyabb az IGFBP-3-szintje (19). Egyik lehetőség az IGF-háztartás befolyásolására az emlőrák-prevencióra tesztelt fenretinide alkalmazása (36, 37, 49). A ma még kísérleti stádiumban lévő growth-hormone releasing hormone analógok vagy a somatostatinalógok is alkalmasak az IGF-I-szint csökkentésére (40).

A HER-2 overexpresszió COX-2 túlprodukciónak vezet. Logikusnak tűnik tehát COX-2 gátlószert adni prevencióként azokban az esetekben, amikor felmerül a HER-2 által vezérelt patomechanizmus kóroki szerepe, tehát például HER-2 pozitív benignus elváltozások eltávolítását követően.

Az ER pozitív tumorok megelőzésére a tamoxifen hatékonynak tűnik, de hogyan lehet az ER negatív tumorokra hatni? Kísérletes körülmények között a tirozinkináz-gátló igen hatékonyan akadályozta meg ER pozitív és negatív tumorok kialakulását. Nem kizárt, hogy egyszer a tirozinkináz-gátlók valamelyike is emlőrák-prevenció alkalmazást nyer majd.

Az elmúlt évek tudományos eredményei, továbbá a tamoxifennel folytatott kemoprevenció első sikerei és tanulságai óriási lendületet adtak a terület kutatásának. A kemoprevenció az emlőrák-kérdés megoldásának ígéretes új eszköze. A hatékony megelőzési stratégiák kifejlesztéséhez az emlőrák kialakulásához vezető lépések további tisztázása, és új, még kevesebb mellékhatással rendelkező szerek kifejlesztése szükséges.

Az aromatázgátló anastrozole emlőrák prevenció alkalmazását vizsgáló IBIS-2 vizsgálat 2003. februárjában megindult. A nemzetközi multicentrikus vizsgálat első magyarországi központja a SZTE Onkoterápiás Klinika (<http://www.onko.szote.u-szeged.hu/ibis.htm>).

IRODALOM: 1. *The ATAC (Arimidex, tamoxifen alone or in combination) Trialists' Group:* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, 2131-2139. – 2. *Beni-*

chou, J.: A computer program for estimating individualized probabilities of breast cancer. *Comput. Biomed. Res.*, 1993, 26, 373-382. – 3. *Blamey, R. W.:* Guidelines on endocrine therapy of breast cancer EUSOMA. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, 615-634. – 4. *Chlebowski, R. T., Col, N., Winer, E. P. és mtsai:* American society of clinical oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3328-3334. – 5. *Claus, E. B., Risch, N., Thompson, W. D.:* Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. *Cancer*, 1994, 73, 643-651. – 6. *Cummings, S. R., Duong, T., Kenyon, E. és mtsai:* Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA*, 2002, 287, 216-220. – 7. *Cummings, S. R., Eckert, S., Krueger, K. A. és mtsai:* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized Trial. *JAMA*, 1999, 281, 2189-2197. – 8. *Cuzick, J.:* First results from the International Breast Cancer Prevention Study (IBIS-I) a randomised prevention trial. *Lancet*, 2002, 360, 817-824. – 9. *Cuzick, J.:* Update on new studies in Europe. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, S44. – 10. *Dunn, B. K., Ford, L. G.:* From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and STAR. *Breast J.*, 2001, 7, 144-157. – 11. *Dunn, B. K., McCaskill-Stevens, W., Ford, L. G.:* Breast cancer prevention. *Eur. J. Cancer*, 2000, 36, 53-54. – 12. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:* Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998, 351, 1451-1467. – 13. *Euhus, D. M., Leitch, A. M., Huth, J. F. és mtsai:* Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. *Breast J.*, 2002, 8, 23-27. – 14. *Euhus, D. M., Smith, K. C., Robinson, L. és mtsai:* Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94, 844-51. – 15. *Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, L. és mtsai:* Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 1371-1388. – 16. *Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N. és mtsai:* Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353, 1993-2000. – 17. *Forbes, J. F.:* Chemoprevention: inside and outside trials. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, S43. – 18. *Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P. és mtsai:* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81, 1879-1886. – 19. *Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A. és mtsai:* Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*, 1998, 351, 1393-1396. – 20. *Hankinson, S. E., Willett, W. C., Manson, J. E. és mtsai:* Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 90, 1292-1299. – 21. *Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E. és mtsai:* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 77-84. – 22. *Henderson, B. E., Ross, R. K., Pike, M. C.:* Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science*, 1993, 259, 633-638. – 23. *Hong, W. K., Sporn, M. B.:* Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*, 1997, 278, 1073-1077. – 24. *Hoskins, K. F., Stopfer, J. E., Calzone, K. A. és mtsai:* Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. *JAMA*, 1995, 273, 577-585. – 25. *Hwang, D., Scollard, D., Byrne, J. és mtsai:* Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 455-460. – 26. *Jordan, V. C.:* Third annual William L. McGuire Memorial Lecture. „Studies on the estrogen receptor in breast cancer” – 20 years as a target for the treatment and prevention of cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1995, 36, 267-85. – 27. *Kahán Zs.:* Az ösztrogén-receptorok klinikai jelentősége – hormondependencia, hormonrezisztencia. In *Emlőrák – ma.* Szerk.: Kahán, Springer Verlag, Budapest, 1996, 60-70. old. – 28. *Kahán Zs.:* Emlőrák-rizikó és –megelőzés. In *Emlőrák – ma.* Szerk.: Kahán Zs, Springer Verlag, Budapest, 1996, 37-47. old. – 29. *Kauff, N. D., Satagopan, J. M., Robson, M. E. és mtsai:* Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1609-1615. – 30. *King, M. C., Wiand, S., Hale, K. és mtsai:* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*, 2001, 286, 2251-2256. – 31. *Lippman, M. E., Krueger, K. A., Eckert, S. és mtsai:* Indicators of lifetime estrogen exposure: Effect on breast cancer incidence and in-

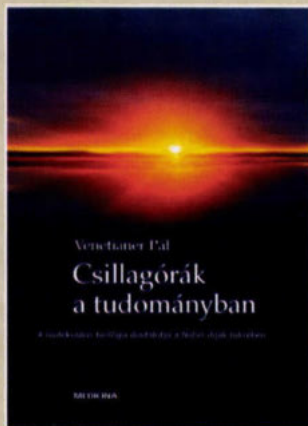
teraction with raloxifene therapy in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study participants. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 3111-3116. – 32. *Nagykálnai T.*: Az emlőrák kemoprevenziója – különös tekintettel a tamoxifenre. *Magy. Onkol.*, 2001, 45, 377-383. – 33. *Narod, S. A., Brunet, J.-S., Ghadirian, P. és mtsai*: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. *Lancet*, 2000, 356, 1876-1881. – 34. *Oláh E.*: Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák). *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 451-466. – 35. *Osborne, M. P.*: Chemoprevention of breast cancer. *Surg. Clinics N.A.*, 1999, 79, 1207-1221. – 36. *Pollak, M.*: Biological foundations of breast cancer prevention. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38 (Suppl. 3), S43. – 37. *Pollak, M.*: Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *Eur. J. Cancer.*, 2000, 36, 1224-1228. – 38. *Powles, T., Eeles, R., Ashley, S. és mtsai*: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet.*, 1998, 352, 98-101. – 39. *Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L. és mtsai*: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1616-1622. – 40. *Schally, A. V., Varga, J. L.*: Antagonistic Analogs of Growth Hormone-releasing Hormone: New Potential Antitumor Agents. *Trends Endocrinol Metab.*, 1999, 10, 383-391. – 41. *Sharpe, C. R., Collet, J. P., McNutt, M. és mtsai*: Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-

ti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage. *Br. J. Cancer*, 2000, 83, 112-120. – 42. *Spicer, D. V., Pike, M. C.*: Future possibilities in the prevention of breast cancer. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Breast Cancer Res.*, 2000, 2, 264-267. – 43. *Sporn, M. B.*: Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res.*, 1976, 36, 2699-2702. – 44. *Stark, A., Hulka, B. S., Joens, S. és mtsai*: *HER-2/neu* amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 267-274. – 45. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 1730-1736. – 46. *Vane, J. R., Bakhle, Y. S., Botting, R. M.*: Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998, 38, 97-120. – 47. *Veronesi, U., Maisonneuve, P., Costa, A. és mtsai*: Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet*, 1998, 352, 93-97. – 48. *Veronesi, U., Maisonneuve, P., Sacchini, V. és mtsai*: Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet*, 2002, 359, 1122-1124. – 49. *Zujewski, J.*: Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and retinoids in breast cancer chemoprevention. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2002, 39, 264-270.

(Kahán Zsuzsanna dr., Szeged, Korányi fasor 12. 6720
e-mail: kahan@onko.szote.u-szeged.hu)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

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

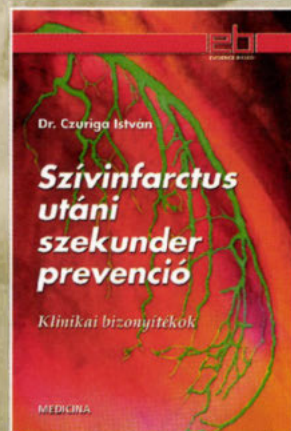
Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft

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



Hormonterápia a kezdetektől...



ZoladexTM
goserelin 3.6 mg

Arimidex
anastrozole

Átfogó megoldás az emlőrák kezelésében

Kérjük, alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előiratokat.
2045 Törökbálint, Park u. 3. • Tel.: 06 (23) 517-300, fax: 06 (23) 517-457 • www.astrazeneca.hu

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

Stresszfehérjék az orvostudományban

Sóti Csaba dr., Nardai Gábor dr. és Csermely Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudomány Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest (igazgató: Mandl József dr.)

A stresszfehérjék, más nevükön hő sokkfehérjék sejtjeink igen nagy mennyiségben jelen lévő, létfontosságú alkotóelemei. Közel húsz évre tekintenek vissza azok a vizsgálatok, amelyek igazolták, hogy a stresszfehérjék segítségével nélkülözhetetlen abban, hogy hibás szerkezetű fehérjéink megtalálhassák a rájuk jellemző, helyes szerkezetet. A fehérjetekeredés jó útra terelése kulcs szerepet játszik a sejten belüli transzportfolyamatokban, a jelátvitelben, a fehérjelebontásban és abban, hogy a sejt újraéledhessen a fehérjéit romboló környezeti stresszhatások után. Mint a szervezet legősibb védekező mechanizmusának elemei, a stresszfehérjék igen fontos szerepet töltenek be a legkülönbözőbb betegségekben, így a stresszfehérjék 1. védenek az akut ischaemia/reperfúzió okozta károsodástól pl. szívinfarktusz és stroke esetén; 2. segítik a szervtranszplantátumok felhasználhatóságát; 3. aktiválásukkal a krónikus betegségek, így pl. a diabetes és a neurodegeneratív betegségek elleni védekezőképesség növelhető; 4. részt vesznek számos autoimmun betegség kialakulásában; 5. aktivációjuk, illetve az antigénprezentációban játszott szerepük felhasználható a rák gyógyításában; 6. segítségükkel az élettartam meghosszabbítható, végezetül pedig 7. a mutációkat ártalmatlanító hatásukkal hozzájárulhatnak a „civilizációs betegségek” (rák, érelmeszesedés, cukorbetegség) kialakulásához.

Kulcsszavak: stresszfehérjék, hő sokkfehérjék, molekuláris chaperonok, autoimmun betegségek, neurodegeneratív betegségek, szívinfarktusz, szervátültetés, stroke, diabetes, rák, öregedés

Stress proteins in medicine. Stress proteins or in other words heat shock proteins form an ancient defense system of our cells. They are necessary to prevent the aggregation of damaged proteins and to help their refolding after stress. Stress protein-assisted remodeling of protein structure is an important step of many cellular processes, such as protein transport, signaling and protein degradation. Stress proteins have a key role in many diseases. Thus they 1. protect our cells against the deteriorating effects of ischemia/reperfusion in myocardial infarcts or in stroke; 2. protect transplanted tissues and organs; 3. act against the multiple damage of chronic diseases such as diabetes, or neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's disease); 4. participate in the etiology of several autoimmune diseases; 5. their activation, and role in antigen presentation can be used as an anticancer-therapy; 6. stress proteins increase longevity, and lastly 7. stress proteins act as a buffer of phenotypically silent mutations and may contribute to the onset of „civilisational diseases” (cancer, atherosclerosis, diabetes, etc.). In this review the authors also summarize the existing stress protein-related pharmacological approaches to cure a large variety of diseases.

Key words: stress proteins, heat shock proteins, molecular chaperones, autoimmune diseases, neurodegenerative diseases, heart attack, tissue transplantation, stroke, diabetes mellitus, cancer, aging

Az Orvosi Hetilap hasábjain tíz évvel ezelőtt foglaltuk össze a stresszfehérjék orvostudományi szerepével kapcsolatos ismereteket (13). Akkor még hosszasan magyaráznunk kellett, miért van annak értelme, hogy ezekről a fehérjékről a Hetilapban szót ejtsünk. Ma már a stresszfehérjék mérése, felhasználása egyre több helyen a klinikai gyakorlat részévé vált, és a stresszfehérjék központi szerepet játszanak számos, klinikai kipróbálás alatt lévő gyógyszerjelölt hatásmechanizmusában. Az utóbbi években az Orvosi Hetilap több cikkben foglalkozott a stresszfehérjék szerepével a cardioprotectio és az autoimmun beteg-

ségek terén (20, 21, 25), valamint számos más magyar nyelvű cikk és könyv is megjelent e fehérjék működéséről (9, 10). Összefoglalónkban a stresszfehérjék néhány közismert betegség előidézésében és leküzdésében játszott szerepéről szeretnénk rövid, biokémiai szemléletű áttekintést adni.

A stresszfehérjék molekuláris szintű hatásai

Definíciójuk szerint minden olyan fehérjét stresszfehérjének nevezünk, amelynek szintézise a normálisnál hirtelen magasabbá váló hőmérséklet (hősokk), vagy valamilyen más környezeti ártalom (pl. hideg-sokk, ischaemia/reperfúzió, mérgezés, de akár men-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: Hsp = hő sokkfehérje (heat shock protein), más néven stresszfehérje (a rövidítés utáni szám a kDa-ban mért molekulatömegre utal)

1. táblázat: A stresszfehérjék csoportosítása és főbb funkciói

Stresszfehérjecsald	Fontosabb funkciók ^a
Kisméretű stresszfehérjék ^b Hsp60 (60 kDa) Hsp70 (70 kDa)	Védelem a fehérjeaggregáció ellen, az aktinfilamentumok védelme A natív állapotba való visszatekeredés segítése A károsodott fehérjék ragadós pontjainak megkötése, a natív állapotba való visszatekeredés segítése
Hsp90 (90 kDa)	A károsodott fehérjék összegyűjtése és tárolása, a jelátviteli folyamatokban részt vevő fehérjék aktiválásra kész állapotban tartása
Hsp100 (100 kDa)	Fehérjeaggregátumok szétszerelése, a natív állapotba való visszatekeredés vagy a lebontás elősegítése

^a Arrigo (1998), Bukau és Horwich (1998), Ogura és Wilkinson (2001) valamint Hartl (1996) nyomán
^b A stresszfehérjéket pontosan ismert működési mechanizmus híján ma még leginkább ezer Daltonban (kDa) megadott molekulatömegük alapján csoportosítjuk

tális stressz, a sejt kultúra „megetetése”, vagy más olyan hirtelen változás, ami a köznapok gondolkodás szintjén nem okvetlenül minősülne stressznek) hatására megnő. A legtöbb stresszfehérje azonban a sejt nyugalmi állapotában is számottevő mennyiségben keletkezik. Valóban, a stresszfehérjék a károsodott fehérjék alakjának helyreállításán túl számos más alapvető funkciót látnak el a sejt életében, amelyekből néhányat a későbbiekben részletesebben is bemutatunk. A stresszfehérjéket molekulatömegük alapján csoportosítjuk (1. táblázat).

A károsodott fehérjék helyreterése

A fehérjék rendkívül nagy számú lehetséges formája közül csak egyetlenegy rendelkezik az élő sejtben megfigyelhető enzimaktivitással, vagy más funkcióval. A kisebb méretű, 100–200 aminosavból álló fehérjék betekeredése kedvező körülmények között másodpercek alatt végbemegy. Sajnos az ennél nagyobb fehérjék (így sejtjeink legtöbb fehérjéje) igen gyakran tekeredési csapdák áldozatai lesznek. Ebben az esetben a félkész fehérje egy olyan átmeneti állapotban stabilizálódik, amely önmagától nagyon nehezen alakul át a végső, natív állapotba. Még nagyobb baj, hogy az ilyen, „olvadt gombócok” is nevezett tekeredési köztitermek igen gyakran még nem végzett a fehérjetekeredés egyik alapfeladatával: a hidrofób aminosavaknak a fehérjefelszínről való eltüntetésével. Sajnos a hidrofób felszínnek az ilyen, félkész fehérjéket egymással való összetapadásra, aggregációra teszik hajlamosná.

Hidrofób felszínnek ép fehérjék károsodása során is kialakulhatnak. A be nem tekeredett, vagy károsodott fehérjékből keletkező aggregátumok igen nagy veszélyt jelentenek, aminek érzékeltetésére talán elég egy – a későbbiekben részletesen is kifejtett – példa is: a fehérjeaggregátumok felszaporodása a legtöbb neurodegeneratív betegség, pl. az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, a prionbetegségek egyik fontos oka (9, 10).

Az új, vagy károsodott fehérjéket a tekeredési csapdából a stresszfehérjék szabadítják ki, és ők védik meg az átmeneti termékeket az aggregációtól is. Hogyan? Alapvetően két, passzív és aktív módon. A *passzív segítség* abban nyilvánul meg, hogy a stresszfehérjék (leginkább a kisméretű hő sokkfehérjék és a Hsp90) kötődnek a hibás szubsztrátfehérjék fedetlen

hidrofób felszíneikhez, és megvédik őket. Ez a fajta segítség nem igényel ATP-t, és így a sejt stresszhatás közben is megnyilvánuló, első védekezési reakciója lehet.

A stressz elmúltával, a sejt energiatermelő rendszerek helyreállítása után kerülhet sor az *aktív segítségre*, a felgyűlt stresszfehérje/tönkrement fehérje csomók feldolgozására, ami már ATP hidrolízisét igénylő, energiaigényes folyamat. Ilyenkor a helytelen szerkezetű fehérjéket a stresszfehérjék kismértékben kitekerik, egy újabb lehetőséget adva nekik arra, hogy visszatekeredésükkel megtalálhassák natív szerkezetüket.

A kitekerésre két módszer is ismeretes. Az egyikben a Hsp70 stresszfehérje a szubsztrátfehérje rövid, hidrofób szakaszaihoz köt, és ezeket a hét aminosavból álló, kis fehérjeszémenseket hozza kitekert állapotba (3). Az ATP hidrolízise miatt a Hsp70 valószínűleg többször is leválik és újraköt a kinyújtandó peptidszakaszhoz, és ezzel a sorozatos „nyomorgatással” járul hozzá az egész fehérje fellazításához, újratekeréséhez. A másik módszerre, amelyet a Hsp60 stresszfehérjecsaldra jellemző saját elképzeléseink alapján „chaperon-perkolátor” modellnek nevezünk el (8), az a jellemző, hogy a stresszfehérje/chaperon a félreteredett fehérjét egy nagyméretű belső üregben tartja fogva. Ezeknél a stresszfehérjéknél az ATP megkötése a belső üreg tágulásához vezet. Az üreg táguló falai széthúzzák a hozzájuk kötő szubsztrátfehérjét. A fellazuló fehérje közepébe vízmolekulák áramlanak be, amelyek felgyorsítják a szubsztrátfehérje belső magjának újrendeződését.

Ha a fehérje többszöri tekerési ciklus után is visszatekerhetetlennek bizonyul, a fehérjék lebontását elvégző enzimek, leginkább a citoplazma legfontosabb proteáza, a proteaszóma áldozata lesz.

A stresszfehérjék feladatai stresszmentes sejtben

A frissen szintetizált fehérjék betekeredése az eukaryota sejtekben nagyrészt a riboszómán végbemegy, és nem igényli a citoplazmatikus stresszfehérjék segítségét (35). A sejt stresszfehérjéinek jelentős részére így nem a citoplazmatikus fehérjetekeredés elősegítésében van szükség. A sejt belső membránjain a fehérjemolekulák ugyancsak a stresszfehérjék segítségével jutnak át. Miért? Mivel a membránon az átjutást lehetővé tevő pórus mérete nem lehet nagy, a transzportálandó fehérjéket a transzport előtt szinte fonalszerű állapotba ki kell tekerni, majd az átjutás

végeztével ismét be kell gombolyítani. A ki- és betekerést szintúgy stresszfehérjék végzik el.

A stresszfehérjék az előzőekben említett transzportfolyamatok segítségével a sejt belső rendjének kialakításához, a fehérjemolekulák „célba juttatásához” járulnak hozzá. Számos kísérlet igazolta, hogy a rendezettség a látszólag „levesszerű” citoplazmában is jelen van. A stresszfehérjék, amelyek nagy mennyiségben fordulnak elő, kötnek a citoplazma minden filamentrendszeréhez, a citoplazmatikus rend és a citoplazmán belüli transzportfolyamatok szervezésének igen alkalmas résztvevői lehetnek (9, 10).

Számos olyan bonyolult szerkezetű jelátviteli fehérje van a sejtben, amelyre jellemző a problematikus felgombolyodási útvonal, illetve a kis- és makromolekulákat kötő hidrofób felszínek jelenléte (pl. növekedési pályák kinázai, p53 fehérje, szteroidreceptorok). A legtöbb esetben ezek a partnerfehérjék, vagy hidrofób kismolekulák a jelátviteli fehérje megszületésekor még nincsenek jelen. Így a jelátviteli fehérje hidrofób felszíneit valahogy stabilizálni kell addig, amíg a hormon, vagy a partnerfehérje meg nem érkezik. Ezt a stabilizáló szerepet is a stresszfehérjék látják el.

A hidrofób felszínekkel rendelkező stresszfehérjék a membránokhoz is képesek kötni. Membránkötött állapotukban részt vesznek a membránok stabilizálásában és ezáltal a sejt integritásának megőrzésében (53).

A stresszfehérjék részt vesznek a károsodott fehérjék lebontásában, az endoplazmatikus retikulum minőségellenőrző rendszerében, az antigénprezentációban és még számos más folyamatban.

Ha a sejt képtelen leküzdeni a működésében beálló zavart, illetve ha feláldozása válik szükségessé a neki otthont adó organizmus fennmaradása, vagy fejlődése érdekében, beindul a programozott sejthalál, az apoptózis folyamata. A stresszfehérjék sejtvédő szerepéből logikusan következik, hogy általában a sejthalált gátló hatásúak bírnak. Hosszú ideig e gátló hatásnak csak az általános, a sejt egyensúlyi állapotát megőrző elemei voltak ismereteseek. Némrég közölt adatok azonban feltárták, hogy a Hsp90 és más stresszfehérjék közvetlen szerepet is játszanak a kaspáz elnevezésű proteázok aktiválásával járó programozott sejthalál egyes lépéseinek gátlásában, sőt bizonyos stresszfehérjéknek, így pl. a mitokondriumokból kiszabaduló Hsp60-nak az apoptózist fokozó hatására is fény derült.

A stresszfehérjék orvostudományi alkalmazásai

A stresszfehérjék az előzőekben ismertetett, sokrétű védő és javító funkciójának ismeretében kézenfekvő a gondolat, hogy e fehérjék a magasabbrendű szerveződések működési zavaraiiban, így pl. az emberre jellemző beteg állapotban is védőszerepet töltenek be. Valóban, a stresszfehérjék védőhatását igen sok betegségben, így szívinfarktusból és agyvérzésben is bizonyították. 1988-ban fedezték fel *Currie és munkatársai*, hogy a Hsp70 (1. táblázat) az átmeneti oxigénhiány, pl. ischaemia utáni szívkárosodást mérsékelni képes (7). Azóta számos olyan egérmodellel sikerült igazolni mind ennek, mind pedig más stresszfehérjéknek a szívinfarktust megelőző, illetve káros következményeit enyhítő hatását, ahol a szívben szelektíven az adott stresszfehérje magasabb szintjét érték el pl. genetikai manipuláció segítségével. Az is bebizonyosodott, hogy a stresszfehérjék a szívhez hasonlóan az agy oxigénellátásának zavarai (pl. stroke) esetén is nagymértékben segíthetik a károsodott szövet regenerációját (22, 58). A fentiekhez hasonlóan a stresszfehérjék számos fajtájának, így a Hsp27, Hsp32, Hsp70 és Hsp90 aktiválása fokozza a transzplantált szerv/szövet túlélőképességét, és csökkenti a kilökődés veszélyét is (37, 41, 5).

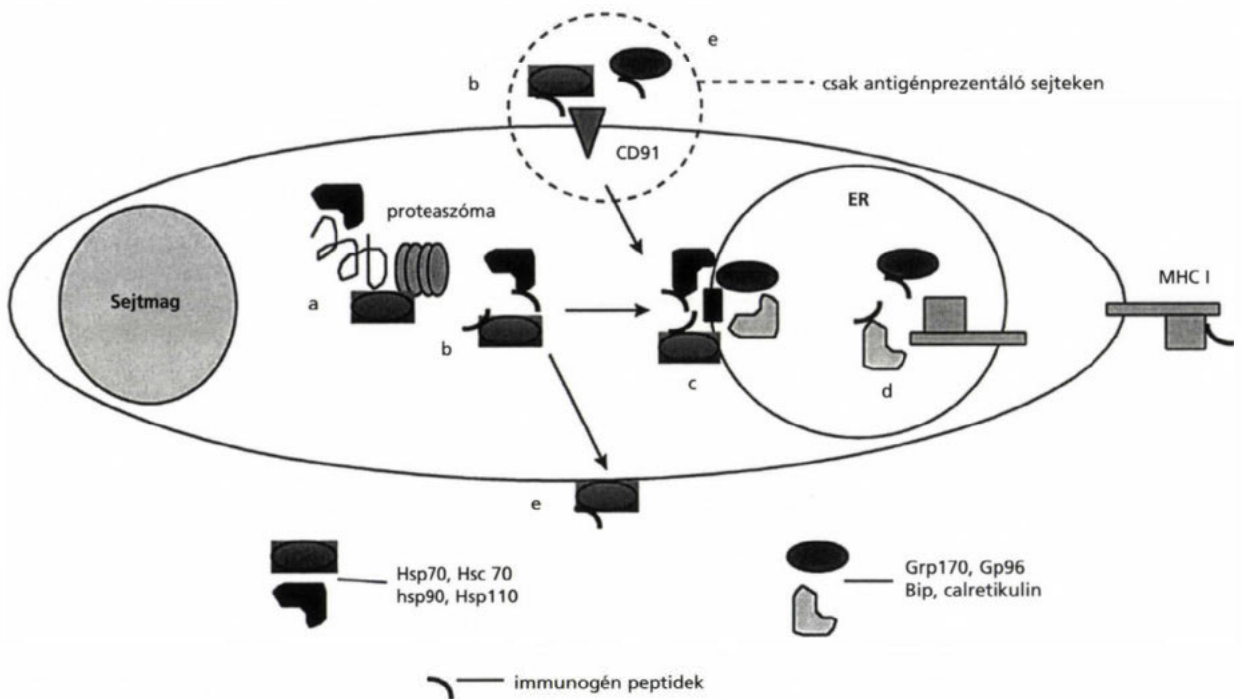
Segítség cukorbetegségben, Alzheimer- és Parkinson-kórban

Ha valahol nagyon nagy szükség van a fehérjék fokozott védelmére, akkor az korunk civilizációs népbetegsége, a cukorbetegség. A cukorbetegségben a magas vércukorszint miatt a fehérjékre cukormolekulák kötődnek, azaz a fehérje glikációja megy végbe, amely további módosulásokkal a legtöbb esetben a fehérje eredeti aktivitásának elvesztéséhez vezet. A fehérjék korrekt tekeredését a sejt redox egyensúlyának megbomlása is gátolja (33). A teljesen inaktív fehérjéket le kell bontani, de sajnos a bontórendszerek is károsodnak, így a sejtekben egyre halmozódnak a károsodott fehérjék. E fehérjék javítását és a lebontandó fehérjék elkülönítését a stresszfehérjék végzik el. Sajnos a cukorbeteg emberek sejtjeiben a stresszfehérjék szintézise az állandósult stressz érzéketlenítő hatása miatt sérül (30). Így igen fontos, hogy a stresszfehérjék szintézisét életmódváltással (több mozgás) vagy gyógyszeres kezeléssel (56) elősegítsük.

A selejtes fehérjéknek az előzőekben említett feloldulása különösen szembeszökő abban a szövetben, az idegszövetben, amelynek a sejtjei csak igen korlátozott mértékben képesek a megújulásra. Az agyban és az idegrendszer többi részében lerakódó fehérjezárványok igen komoly betegségek, pl. az elöregedő népeiséget egyre jobban fenyegető Alzheimer-kór okozói lehetnek. Az Alzheimer-kóros betegekben amiloidplakkok keletkeznek, amelyek a béta-amiloid fehérje aggregátumai. A stresszfehérjék igen gyakran megtalálhatók a plakkokban, ami az aggregáció elleni küzdelmükre utal (218, 29).

Mindazonáltal az egyik kisméretű stresszfehérje, az α -B-krisztallin az amiloid- β 1–40 peptid neurotoxicitását növeli valószínűleg úgy, hogy a még nem aggregált, de aggregációra hajlamos formában stabilizálja (51). A citoplazmatikus Hsp60, az aktin és a tubulin betekeredésének segítésére specializálódott stresszfehérje, az Alzheimer-betegségben szenvedők idegsejtjeiben csökkent mértékben van jelen (46).

A Parkinson-kórra jellemző Lewy-testekben is különböző stresszfehérjék jelentős mennyiségét találták meg (26). Energia megvonás hatására az egyik



1. ábra: A stresszfehérjék szerepe az immunogén peptidek prezentálásában (adaptálva Srivastava és mtsai, 1998-ból), a) proteaszóma összeszerelés és funkció, b) antigénpeptidek transzportja az endoplazmatikus retikulumba (ER), c) antigén peptidek méretre szabása, d) az MHC I komplex betekeredése, e) extracelluláris stresszfehérjék immunmoduláló szerepe

Parkinson-modellben megfigyelt javulás a Hsp70 és az endoplazmatikus retikulumban lévő homológja, a Grp78 megnövekedett szintjével járt együtt (14). Érdekes módon a parkinról, amelynek mutációja autoszomális recesszív fiatalkori Parkinson-betegséghez vezet, kiderült, hogy egy ubikvitin-ligáz: egy olyan, stresszfehérjékkel összefüggésben álló enzim, amely az endoplazmatikus retikulumban felhalmozódó károsodott fehérjék lebontásában játszik fontos szerepet (6). A stresszfehérjék túltermelése vagy aktivációja mind az Alzheimer-, mind a Parkinson-kórban, mind pedig más, fehérjeaggregációval járó betegségben, mint pl. a poliglutamint tartalmazó fehérjék aggregációja által előidézett Huntingtongórban enyhíti a betegség lefolyását.

Immunitás – autoimmunitás – stresszfehérjék

Amikor a baktériumok, vagy más paraziták bennünket megfertőznek, nem csak a mi szervezetünkben alakul ki stresszválasz, hanem a fertőző organizmus is stresszt él át. A fertőző baktérium stresszfehérjéket termel, és néhány stresszfehérje a felszínére is kijut (50). A stresszfehérjék aminosavsorrendje egyike az élővilág legváltozatlanabbul továbböröklődő struktúráinak. Emiatt a szervezetet érő szinte bármilyen (nem virális) fertőzés mintegy közös névjegyként mutatja be az őt ért stressz hatására keletkezett stresszfehérjéit. Nem csoda, hogy mindannyiunkban csecsemőletünk első néhány napjában már kialakul egy immunválasz erre az antigéncsomagra, amely egyre erősödve a szervezet egyik legerősebb immunreakciójává női ki magát.

A stresszfehérjék jelenléte a szervezet saját sejtjeinek felszínén is „vészhelyzetet” jelez. Így nem meglepő, hogy a saját sejtjeink felszínén megjelenő stresszfehérjék elleni immunválasz is számos autoimmun betegség kifejlődésének fontos eleme. Számos más betegség mellett a stresszfehérjék szerepét valószínűsítették az érelmeszesedés kezdeti lépéseiben (1, 4, 38, 57), a lupus erythematosus (42), a rheumatoid arthritis (54) és az 1-es típusú diabetes kialakulásában (15, 23). Az 1-es típusú diabetesben a Hsp65 epitópjával sikeres immunterápiás beavatkozások is történtek (15, 40). Stresszfehérjékkel kölcsönható antitestek olyan betegségek patogenezisének autoimmun komponenseit valószínűsítették, mint pl. a Lyme-kór (48) és a skizofrénia (28). Egy közelmúltbeli közlemény a Hsp90 antitestek és az autizmus összefüggéseire mutatott rá (16).

A stresszfehérje, mint rákgyógyszer

A nyolcvanas években elég értetlenül álltak a kutatók az előtt a jelenség előtt, hogy egyre-másra stresszfehérjéket izoláltak az úgynevezett tumorspecifikus transzplantációs antigénekként. Ha ezeket az egyik állatban indukált tumorból származó antigéneket egy másik állatba adták, akkor az ott kialakuló immunválasszal megakadályozták a második állatba átoltott (transzplantált) tumor kifejlődését. Az ilyen transzplantációs antigének tumorspecifikusak, azaz csak és kizárólag annak a tumornak a kialakulását akadályozták meg a második állatban, amelyből az immunizálásra felhasznált antigén eredetileg származott. Miért okozott gondot, hogy az antigének

stresszfehérjéknek bizonyultak? A stresszfehérjék a földi élővilág egyik legkonzerváltabb szerkezettel megőrzött fehérjéi, így meglehetősen nehéz elképzelni azt, hogy önmagukban tumorspecifikus immunsajátságokat viseljenek. És valóban: a gondos (és kíméletlen) eljárással megtisztított tumorstresszfehérje nem képes a tumorellenes immunválasz kiváltására. *Pramod Srivastava* volt az, aki feltételezte, hogy nem a stresszfehérje maga, hanem a hozzáragadt tumorpeptidek azok, amelyek az immunitást hordozzák. Az 1994-ben hipotézisként megfogalmazott elképzelései mára már szinte teljes mértékben beigazolódtak (50), és egyértelművé vált, hogy a stresszfehérjék igen fontos szerepet töltenek be a peptidek antigénként való bemutatásában (1. ábra). Ez a felfedezés megnyitotta az utat az előtt, hogy az adott beteg primer tumorából származó stresszfehérje-peptid komplexekkel immunizálják a beteget. Ezzel az oltással mind a primer tumor növekedésének lassulása, mind pedig a metasztázisok jelentkezésének csökkentése elérhető.

A stresszfehérjék az öregedésben

Az öregedő szervezet sejtjeiben egyre több a félresiklott redoxreakció, a keletkező szabad gyökök agresszív támadást indítanak minden makromolekula ellen. A pontatlan transzkripció és transláció hibás fehérjéket eredményez, illetve a fehérjék közvetlenül a szabad gyökök vagy az oxidált lipidek hatására is károsodnak. A torzult szerkezetű fehérjék közül egyre több igényelné a stresszfehérjék segítségét. Sajnos azonban a stresszfehérjék maguk is károsodnak, és szintézisük is akadózni kezd. Idősödő szervezetben a stresszfehérjék funkciója is sérül (32). A javító mechanizmus hiányában a lebontó folyamatok szabadíthatnának meg a selejtes fehérjék tömegétől. Csak-hogy a proteázok is sérülnek, így a fehérjelebontás is gátolt. A felgyűlő fehérjék egy idő után aggregátumokat, zárványokat képeznek, és programozott sejthalálhoz, vagy a gyulladásos folyamatokat elindító nekrozishoz vezetnek. Mindennek fényében nem meglepő, hogy a sok kicsi stresszel (amelyet inkább kihívásoknak lenne célszerű nevezni) idejében karbantartott stresszfehérjék (és nem utolsósorban az energia megvonással visszazsorított felesleges oxidáció) segítenek a hosszú, egészséges élet elérésében (49).

Hibás stresszfehérjék

A stresszfehérjék funkciójának sérülése nemcsak az öregedés során, hanem a stresszfehérjéket kódoló gének mutációjával is bekövetkezhet. A kisméretű hőszokkfehérjék családjába tartozó α B-krisztallin mutációja dezminaggregátumok felszaporodásával járó myopathiához vezet (55). A Hsp60-hoz hasonló fehérjék mutációit fedezték fel a McKusick-Kaufman és a Bardet-Biedl-szindrómákban (31).

Stresszfehérjék és evolúció

A stresszfehérjék igen fontos szerepet játszhatnak az evolúciós átmenetek kialakulásában is.

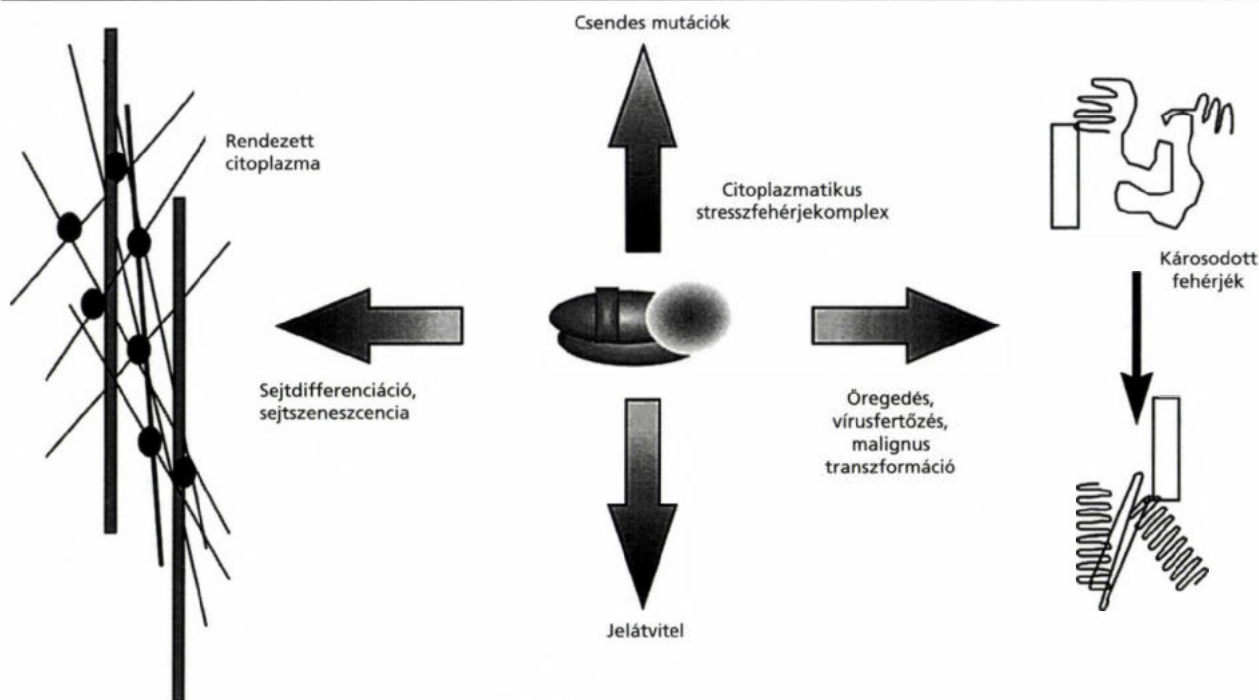
Rutherford és *Lindquist* kísérletei alapján valószínűsíthető, hogy a Hsp90 (illetve más stresszfehérjék) a kismérték-

ben mutáns fehérjék helyreterekerésével számos olyan mutáció hatását semlegesítik, amelyek így csendben meghúzódhatnak a hordozó egyed genetikai állományában (44). Abban az esetben azonban, ha a populációt egy igen erős stressz éri, a stresszfehérjék többsége a károsodott fehérjék tömegének helyreterekerésével lesz elfoglalva, és így a korábban „kordában tartott”, semlegesített mutációk szabadon érvényesülhetnek. A genetikailag kódolt változások ilyen robbanásszerű megjelenésének két hatása is lehet. A populáció e sokréti válaszána leg több eleme hibás, sőt, kifejezetten hátrányos. Ezek az egyedek elhullanak, szaporodásra képtelenek lesznek, vagy szaporodásukban hátrányt szenvednek. Így a populáció teljes genetikai állománya az erős stressz hatására megtisztul a néma mutációk tömegétől. Másrészt elképzelhető, hogy egy-egy, a stresszhatásra felszínre került mutáció sikeresnek bizonyul, amivel egy kisebbfajta evolúciós ugrás is lehetővé válhat. Ezen elképzeléseket a kezdeti kísérleti rendszeren és stresszfehérjén (*Drosophila melanogaster* és Hsp90; 44) túl mára már számos más stresszfehérjére és élőlényre általánosították (17, 39, 43). Minden okunk megvan tehát azt feltételezni, hogy hasonló mechanizmusok az emberben is működnek.

Elképzeléseink szerint az orvostudomány elmúlt másfélszáz évre visszatekintő diadalútja, és a civilizált életformának a létünket fenyegető erős stresszket kerülő hatásai az emberiséget nagyrészt mentesítették a fenti, géntisztító folyamatoktól. Így az elmúlt öt-hat generációban a csendes mutációk lassan, de biztosan szaporodásnak indultak. Jelenleg a mi sejtjeink stresszfehérjéi bizonyára több mutáns fehérjét ápolgatnak, ezáltal rejtegetnek, mint szepányaink és szepapáink sejtjeit karbantartó stresszfehérjék. Mindezzel nincs is baj mindaddig, amíg meg nem öregszünk, és sejtjeinket el nem önti a károsodott fehérjéknek az előző részben ismertett nagy tömege. Ekkor azonban a stresszfehérjékhez kötődő versengő elromlott fehérjesereg hatására az addig hatásukat ki nem fejtett mutációk lassan, de biztosan elszabadulnak, és az öregedő sejtjeinkre rátörő új, és a védett embergenerációkkal egyre növekvő mutációtömeg hozzájárulhat a civilizált társadalmakra jellemző poligenetikus betegségek, így a rák, a cukorbetegség és az érlemeszesedés kialakulásához (12).

Stresszfehérje alapú gyógyszerek

A stresszfehérjék sejtvédő hatásainak ismeretében kézenfekvő, hogy védőszerünk a legkülönbözőbb betegségekben bizonyul hasznosnak. Ennek alátámasztására talán elég annyit említeni, hogy a hőszokk által is aktivált stresszfehérjék lehettek az okai a láz fennmaradásának az evolúció során, vagy hogy az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer, az aszpirin, segíti a stresszfehérjék szintézisét (27). A stresszfehérjék aktivációja a fentiekben említett csendes mutációk elszabadulását is gátolhatja. Mindazonáltal a túl sok stresszfehérje a szervezetre káros hatású lehet, így a Hsp70 szabályozatlan túltermelése pl. leukaemia megjelenéséhez vezethet (47). Ennek fényében kézenfekvő olyan gyógyszerek kifejlesztésének az igénye, amelyek az aszpirinhez hasonlóan, csak annál sokkal hatékonyabban és szabályozottan segítik a stresszfehérjék aktivációját.



2. ábra: A stresszfehérjék központi szerepe a sejt működésében

A magyarországi Biorex (www.biorex.hu) és N-Gene (www.n-gene.us) kutató-fejlesztő cégek által kifejlesztett, a diabetes szövődményeit, az endotheldiszfunkciót és a kemoterapeutikumok káros mellékhatásait enyhítő, jelenleg fázis I-es és II-es klinikai kipróbálás alatt álló gyógyszerjelöltek is e hatásmechanizmussal működnek (56).

Fázis I-es szintű klinikai kipróbálás alatt áll a Hsp90 fehérje inhibitora, a 17-allylamino-geldanamycin (AAG), mint a malignus sejtekben különösen fontos, Hsp90-függő jelátviteli folyamatokat gátló rákellenes gyógyszer (34). A Hsp90 részt vehet a ciszplatin kemoterápiás hatásában is (49), és a jövőben egyéb új generációs, Hsp90-antagonisták kifejlesztése várható. Az immunsejtek működését a stresszfehérjék gátlásán keresztül megakadályozó szerek (pl. a Nippon Kayaku és a Fournier Co. által fejlesztett deoxispergualin és származékai), mint immunszuppresszánsok is gyógyszerfejlesztési célpontok.

Számos, ugyancsak klinikai kipróbálás alatt álló terápiás beavatkozás a stresszfehérjék immunadjuváns hatását használja ki. A *Mycobacterium tuberculosis* stresszfehérjéit tbc-ellenes oltásra lehet felhasználni (52), stresszfehérjék epitópjaival történő vakcináció pedig a korábban is említett módon az I-es típusú diabetes gyógyításában már fázis II-es vizsgálat tárgyát képezte (40). A humán papillomavírus E7-es antigénje és a Hsp65 stresszfehérje fuzionáltatásával létrejött immunostimuláns (HspE7, www.stressgen.com) számos papillomavirussal összefüggő kórkép esetén fázis III-as vizsgálati stádiumban van (24). Egy másik stresszfehérje-immunadjuváns, a QS-21 melanoma, Alzheimer-betegség, hepatitis B, HIV, genitális herpes, influenza és malária ellen klinikai fázis II/III-as vizsgálatok tárgya (www.antigenics.com). A Mojave Therapeutics egy hasonló technológiát a melanoma és a prosztaták fázis II-es kezelésében alkalmaz (www.mojave-therapeutics.com). A stresszfehérjék közül a Grp94 felhasználása, mint a rákos sejtekre jellemző peptideket összegyűjtő, és az immunrendszert specifikusan aktiváló oltóanyag (Oncophage, www.antigenics.com) vesecarcinoma és melanoma esetén fázis III-as, non-Hodgkin-lymphoma, vastagbélrák

és hasnyálmirigyrák esetén fázis II-es klinikai kipróbálás tárgya (5). A Grp94-et, mint az antigénprezentációt elősegítő szert (AG-702, www.antigenics.com) fázis I-es klinikai vizsgálatban genitális herpes ellen is alkalmazzák.

A fenti példák mutatják, hogy a stresszfehérjék kutatása ma már az elméleti stúdiumok és a klinikai alap kutatások mellett egy egész iparágat eltartó, fontos terápiás alkalmazásokat felmutató tudományterületté vált, melynek teljes terápiás lehetőségei bővebb tartalékokkal rendelkeznek.

IRODALOM: 1. Afek, A., George, J., Gilburd, B. és mtsai: Immunization of low-density lipoprotein receptor deficient (LDL-RD) mice with heat shock protein 65 (HSP-65) promotes early atherosclerosis. *J. Autoimmun.*, 2000, 14, 115-121. – 2. Arrigo, A. P.: Small stress proteins: Chaperones that act as regulators of intracellular redox state and programmed cell death. *Biol. Chem.*, 1998, 379, 19-26. – 3. Bukau, B. és Horwich, A. L.: The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell.*, 1998, 92, 351-366. – 4. Burián, K., Kis, Z., Virok, D. és mtsai: Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 103, 1503-1508. – 5. Caudhill, M. M. és Li, Z.: HSPPC-96: a personalised cancer vaccine. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2001, 1, 539-547. – 6. Chung, K. K., Zhang, Y., Lim, K. L. és mtsai: Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nature Med.*, 2001, 7, 1144-1150. – 7. Currie, R. W., Karmazyn, M., Kloc, M. és mtsai: Heat shock response is associated with enhanced postischemic ventricular recovery. *Circ. Res.*, 1988, 63, 543-549. – 8. Csermely, P.: The „chaperone-percolator” model: a possible molecular mechanism of Anfinsen-cage type chaperone action. *BioEssays* 1999, 21, 959-965. – 9. Csermely P.: Stresszfehérjék. Tudomány-Egyetem sorozat, Vince Kiadó, Budapest, 2001. – 10. Csermely P.: Mire jók a stresszfehérjék? Régi és új elképzelések. *Magyar Tudomány*, 2001, 108, 129-135. – 11. Csermely, P.: A non-conventional role of molecular chaperones: involvement in the cytoarchitecture. *News Physiol. Sci.*, 2001, 15, 123-126. – 12. Csermely, P.: Chaperone-overload as a possible contributor to „ci-

vilization diseases": atherosclerosis, cancer, diabetes. Trends Genet. 2001, 17, 701-704. – 13. Csermely P. és Somogyi J.: Stressz fehérvérjék az orvostudományban. Orv. Hetil., 1992, 133, 1347-1351. – 14. Duan, W. és Mattsai, M. P.: Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J. Neurosci. Res., 1999, 57, 195-206. – 15. Elias, D., Reshef, T., Birk, O. S. és mtsai: Vaccination against autoimmune mouse diabetes using a T cell epitope of the human 65 kDa heat shock protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 3088-3091. – 16. Evers, M., Cunningham-Rundles, C. és Hollander, E.: Heat shock protein 90 antibodies in autism. Mol. Psychiatry, 2002, 7, S26-S28. – 17. Fares, M. A., Ruiz-Gonzalez, M. X., Moya, A. és mtsai: Endosymbiotic bacteria: groEL buffers against deleterious mutations. Nature, 2002, 417, 398. – 18. Hamos, J. E., Oblas, B., Pulaski-Salo, D. és mtsai: Expression of heat shock proteins in Alzheimer's disease. Neurology, 1991, 41, 345-350. – 19. Hartl, F.-U.: Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature., 1996, 381, 571-580. – 20. Hejzel L. és Róth E.: A myocardialis ischaemia molekuláris, celluláris és klinikai vonatkozásai. Orv. Hetil., 2000, 141, 539-546. – 21. Hejzel L. és Róth E.: A myocardium-prekondicionálás és gyakorlati jelentősége. Orv. Hetil., 2002, 143, 587-594. – 22. Hoehn, B., Ringer, T. M., Xu, L. és mtsai: Overexpression of HSP72 after induction of experimental stroke protects neurons from ischemic damage. J. Cereb. Blood Flow Metab., 2001, 21, 1303-1309. – 23. Horváth, L., Cervenak, L., Oroszlan, M. és mtsai: Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus. Immunol. Lett., 2002, 80, 155-162. – 24. Hunt, S.: Technology evaluation: HspE7, StressGen Biotechnologies Corp. Curr. Opin. Mol. Ther., 2001, 3, 413-417. – 25. Jakab L.: A polyarthrititis chronica progressiva (RA) pathogenesisének néhány új szempontja. Orv. Hetil., 1993, 134, 2133-2138. – 26. Jellinger, K. A.: Cell death mechanisms in Parkinson's disease. J. Neural Transm., 2000, 107, 1-29. – 27. Jurivich, D. A., Sistonen, L., Kroes, R. A. és mtsai: Effect of sodium salicylate on the human heat shock response. Science, 1992, 255, 1243-1245. – 28. Kim, J. J., Lee, S. J., Toh, K. Y. és mtsai: Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 2001, 52, 127-135. – 29. Kouchi, Z., Sorimachi, H., Suzuki, K. és mtsai: Proteasome inhibitors induced the association of Alzheimer's amyloid precursor protein with Hsc73. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254, 804-810. – 30. Kurucz, I., Morva, A., Vaaq, A. és mtsai: Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. Diabetes 2002, 51, 1102-1109. – 31. Macario, A. J. L. de Macario, E. C.: Sick chaperones and ageing: a perspective. Ageing Res. Rev., 2002, 1, 295-311. – 32. Nardai, G., Csermely, P. és Söfi, Cs.: Chaperone function and chaperone overload in the aged. Exp. Gerontol. 2002, 37, 1255-1260. – 33. Nardai, G., Braun, L., Csala, M. és mtsai: Protein disulfide isomerase and protein thiol dependent dehydroascorbate reduction and ascorbate accumulation in the lumen of the endoplasmic reticulum. J. Biol. Chem., 2001, 276, 8825-8828. – 34. Neckers, L.: Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. Trends Mol. Med., 2002, 8, S55-S61. – 35. Netzer, W. J. és Hartl, F.-U.: Recombination of protein domains facilitated by co-translational folding in eukaryotes. Nature, 1997, 388, 343-349. – 36. Ogura, T. és Wilkinson, A. J.: AAA+ superfamily ATPases: common structure – diverse function. Genes Cells., 2001, 6, 575-597. – 37. Perdrizet, G. A., Kaneko, H., Buckley, T. M. és mtsai: Heat shock recovery protects renal allografts from warm ischemic injury and enhances HSP72 production. Transpl. Proc., 1993, 25, 1670-1673. – 38. Prohászka, Z., Doba, J., Horvath, L. és mtsai: Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with

coronary heart disease and healthy subjects. Eur. J. Clin. Invest. 2001, 31, 285-292. – 39. Queitsch, C., Sangster, T. A. és Lindquist, S.: Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation. Nature, 2002, 417, 618-624. – 40. Raz, I., Elias, D., Avron, A. és mtsai: Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet., 2001, 358, 1749-1753. – 41. Redaelli, C.A., Wagner, M., Kulli, C. és mtsai: Hyperthermia-induced HSP expression correlates with improved rat renal isograft viability and survival in kidneys harvested from non-heart-beating donors. Transpl. Int., 2001, 14, 351-360. – 42. Ripley, B. J., Isenberg, D. A. és Latchman, D. S.: Elevated levels of the 90 kDa heat shock protein (hsp90) in SLE correlate with levels of IL-6 and autoantibodies to hsp90. J. Autoimmun., 2001, 17, 341-346. – 43. Roberts, S. P. és Feder, M.: Natural hyperthermia and expression of the heat shock protein Hsp70 affect developmental abnormalities in *Drosophila melanogaster*. Oecologia, 1999, 121, 323-329. – 44. Rutherford, S. L. és Lindquist, S.: Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. Nature 1998, 396, 336-342. – 45. Schimke, I., Lutsch, G., Schernes, U. és mtsai: Increased level of HSP27 but not of HSP72 in human heart allografts in relation to acute rejection. Transplantation, 2000, 70, 1694-1697. – 46. Schuller, E., Gulesserian, T., Scheidl, R. és mtsai: Brain t-complex polypeptide 1 (TCP-1) related to its natural substrate beta1 tubulin is decreased in Alzheimer's disease. Life Sci., 2001, 69, 263-270. – 47. Seo, J. S., Park, Y. M., Kim, J. I. és mtsai: T cell lymphoma in transgenic mice expressing the human Hsp70 gene. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996, 218, 582-587. – 48. Sigal, L. H., Williams, S., Soltys, B. és mtsai: H9724, a monoclonal antibody to Borrelia burgdorferi's flagellin, binds to heat shock protein 60 (HSP60) within live neuroblastoma cells: a potential role for HSP60 in peptide hormone signaling and in an autoimmune pathogenesis of the neuropathy of Lyme disease. Cell. Mol. Neurobiol., 2001, 21, 477-495. – 49. Söfi, Cs. és Csermely, P.: Chaperones come of age. Cell Stress Chaperones, 2002, 7, 186-190. – 50. Srivastava, P. K., Menoret, A., Basu, S. és mtsai: Heat shock proteins come of age: primitive functions acquire new roles in an adaptive world. Immunity., 1998, 8, 657-665. – 51. Stege, G. J., Renkawek, K., Overkamp, P. S. és mtsai: The molecular chaperone alphaB-crystallin enhances amyloid beta neurotoxicity. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 262, 152-156. – 52. Stewart, G. R., Snewin, V. A., Walzl, G. és mtsai: Overexpression of heat-shock proteins reduces survival of Mycobacterium tuberculosis in the chronic phase of infection. Nat. Med., 2001, 7, 732-737. – 53. Török, Zs., Horvath, I., Goloubinoff, P. és mtsai: Evidence for a lipochaperonin: association of active protein-folding GroESL oligomers with lipids can stabilize membranes under heat shock conditions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 2192-2197. – 54. Ulmansky, R., Cohen, C. J., Szafer, F. és mtsai: Resistance to adjuvant arthritis is due to protective antibodies against heat shock protein surface epitopes and the induction of IL-10 secretion. J. Immunol., 2002, 168, 6463-6469. – 55. Vicart, P., Caron, A., Guicheney, P. és mtsai: A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. Nature Genet., 1998, 20, 92-95. – 56. Vigh, L., Literati, P. N., Horvath, I. és mtsai: Bimoclozol: A nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. Nature Med., 1997, 3, 1150-1154. – 57. Wick, G., Schett, G., Amberger, A. és mtsai: Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? Immunol. Today, 1995, 16, 27-33. – 58. Yenari, M.A., Fink, S.L., Sun, G.H. és mtsai: Gene therapy with Hsp72 is neuroprotective in rat models of stroke and epilepsy. Ann. Neurol., 1998, 44, 584-591.

(Csermely Péter dr., Budapest, Pf. 260. 1444)

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

Goethe

**Ha többet akar a szokásos
antihipertenzív kezelésnél:^{1, 2, 3}**

TRITACE[®]

**Kardiovaszkuláris
prevenció***

**normo- és
hipertóniásoknak is!^{1, 4}**

**Cardio- és cerebrovaszkuláris események - myocardialis infarctus, stroke vagy cardiovascularis eredetű halálozás -
prevenciójára, valamint a revascularisációs eljárások szükségességének csökkentésére olyan betegeknek, akiknél a
cardiovascularis kockázat megnövekedett." (Tritace alkalmazási előírás,
OGYI 15.398/40/2001.)

1. N Engl J Med 2000; 342: 143-153
2. Lancet 2000; 355: 253-259

3. Circulation 2001; 103: 919-925
4. Tritace alkalmazási előírás, OGYI 15.398/40/2001

Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást: OGYI eng.sz.: 15.398/40/2001.
További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401
E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu, www.tritace.hu, www.ramipril.hu



A renin-angiotenzin rendszer jelentősége a diabeteses nephropathia patogenezisében, klinikai képének kialakulásában és kezelésében

Wittmann István dr., Degrell Péter dr., Komáromy Anette dr., Molnár Gergő Attila dr.,
Wagner Zoltán dr., Wagner László dr., Mazák István dr. és Nagy Judit dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és
Nephrologiai Centrum (igazgató: Nagy Judit dr.)

A diabeteses nephropathia gyakorisága egyre növekszik. Patogenezisének és klinikai képének megismerése segít a terápia megtervezésében. Az utóbbi évek kutatásaiból világossá vált, hogy a renin-angiotenzin rendszer kulcsszerepet játszik a patogenezisben. A hyperglykaemia hatására aktiválódó renin-angiotenzin rendszer és a fokozott mértékben szekretálódó transzformáló növekedési faktor- β indítja meg a vesén belüli kóros folyamatokat, amelyek végül glomerulosclerosissal és tubulointerstitiális fibrosissal járnak. A betegség korábban jelenik meg és progressziója felgyorsulhat, ha a beteg az angiotenzin I-konvertáló enzim gén DD vagy ID genotípusát hordozza. Felmerül az angiotenzinogén és az 1-es típusú angiotenzin II-receptor gén polimorfizmus hajlamosító szerepe is. Mindezek a genetikai predispozíciós faktorok részt vehetnek a diabeteses nephropathiára jellemző hyperfiltratio, albuminuria, sóérzékenység és hypertonia kialakulásában. Az elmondottak miatt felmerül annak valószínűsége, hogy a renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszerek különösen hatékonyak lehetnek a diabeteses nephropathia kezelésében. A klinikai tanulmányok tanúsága szerint 1-es típusú diabetes mellitusban az angiotenzin I-konvertáló enzimgátlók hatékonyan megelőzik a kifejlett nephropathia létrejöttét, csökkentik a proteinuriát, a glomerulusfiltrációs ráta beszűkülését és mérséklik a progressziót. Az angiotenzin II-receptor-blokkolók mindezen szempontok szerint hatékonyak 2-es típusú diabetes mellitusban és az angiotenzin I-konvertáló enzimgátlók hatékonysága valószínűsíthető ebben a betegségben is. Ezért intolerancia esetén a két gyógyszercsoport helyettesítheti egymást. A jövő kezelési módja lehet az angiotenzin I-konvertáló enzimgátlók és az angiotenzin II-receptor-blokkolók kombinációs alkalmazása.

Kulcsszavak: angiotenzin I-konvertáló enzimgátló, angiotenzin I-konvertáló enzim gén polimorfizmus, angiotenzin II-receptor-blokkoló, diabeteses nephropathia, microalbuminuria, renin-angiotenzin rendszer

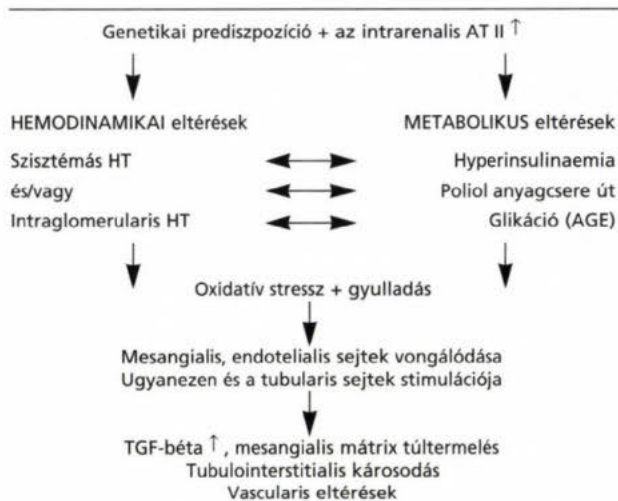
Role of renin-angiotensin system in the pathogenesis, clinical picture, and treatment of diabetic nephropathy. Prevalence of diabetic nephropathy is increasing. Understanding of pathogenesis and clinical picture helps to manage this disease. Recent data of the research of this disease support that the renin-angiotensin system plays a pivotal role in the pathogenesis. Hyperglycaemia activates the renin-angiotensin system and induces transforming growth factor- β expression. These both lead to glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Diabetic nephropathy develops earlier and progress faster in patients with DD or ID genotypes of angiotensin-I-converting-enzyme gene. Angiotensinogen and type 1 angiotensin-II-receptor gene mutations may be also predisposing factors for diabetic nephropathy. All these factors can be responsible for the hyperfiltration, albuminuria, salt sensitivity, and hypertension, which are characteristic features of diabetic nephropathy. According to these, one can suppose that inhibitors of the renin-angiotensin system are effective in the prevention and treatment of this disease. Evidence of clinical studies suggests that angiotensin-I-converting-enzyme inhibitors in type 1 diabetes can prevent overt nephropathy, decrease proteinuria, inhibit the loss of the glomerular filtration and decelerate progression. Angiotensin-II-receptor blockers exert the same effect in type 2 diabetic patients, and presumably angiotensin-I-converting-enzyme inhibitors have similar activity in this group of patients. That is why, in the case of intolerance of one class of drugs, the other should be substituted. Combination therapy of angiotensin-I-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-II-receptor blockers can be the choice of treatment in the future.

Key words: angiotensin-I-converting-enzyme inhibitor, angiotensin-I-converting-enzyme gene polymorphism, angiotensin-II-receptor blocker, diabetic nephropathy, microalbuminuria, renin-angiotensin system

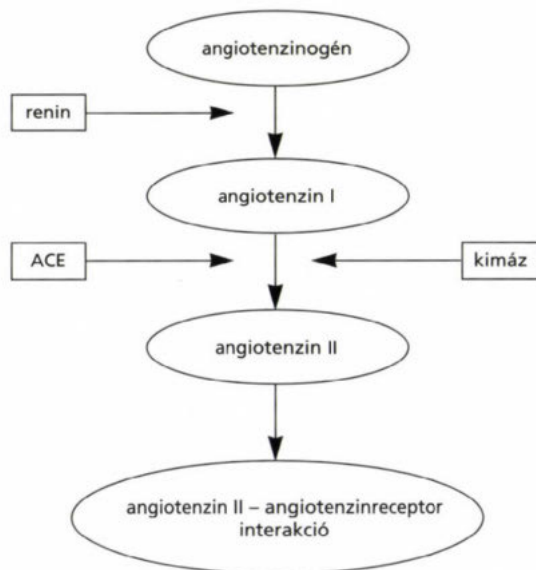
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACE = angiotenzin I-konvertáló enzim; ARB = angiotenzin II-receptor-blokkoló; DM = diabetes mellitus; DNP = diabeteses nephropathia; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; RAS = renin-angiotenzin rendszer; TGF- β = transzformáló növekedési faktor-béta

A diabeteses nephropathia patogenezisében szerepet játszó, a renin-angiotenzin rendszerrel összefüggő fő tényezők a génexpressziós változások, valamint az anyagcserezavar és a hemodinamikai eltérések (1. ábra). A RAS-nak a DNP szempontjából fontosabb jellemzőit a 2. ábra mutatja (47).



1. ábra: A diabeteses nephropathia patogeneze és a renin-angiotenzin rendszer
AT II = angiotenzin II; HT = hypertonia; ↑ = növekedés; AGE = előrehaladott glikációs végtermék



2. ábra: A renin-angiotenzin rendszer
ACE = angiotenzin I-konvertáló enzim

A diabeteses nephropathia patogeneze és a renin-angiotenzin rendszer

Génexpressziós változások

RAS-gének expressziója és RAS-modulálta gének DNP-ben

Az adatok elsősorban állatkísérletekből és sejtenyészetekkel végzett vizsgálatokból származnak. Streptozotocinnal diabetesessé tett, genetikailag módosított ún. Ren2 patkánymodellben fokozott RAS-expressziót mutattak ki. Igazolták, hogy ebben a modellben DNP-re jellemző eltérések jönnek létre, amelyek ACE-gátlóval és ARB-vel

megelőzhető. A Ren2 modellben a RAS komponensek szintje a keringésben nem változott, vagy csökkent. A vesén belül a RAS komponensek expressziója a proximális tubularis sejtekben és a vascularis területeken, elsősorban is a glomerulusokban nőtt (12).

Sejtenyészeten (elsősorban mesangiumban) a magas koncentrációjú glukóz hatására nő az angiotenzin II-képződés, ami emeli a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF-β) expresszióját. A TGF-β tehető elsősorban felelőssé a DNP-re jellemző glomerulosclerosis és tubulointersticiális fibrosis kialakulásáért (30).

Streptozotocinnal diabetesessé tett patkányokban kialakuló DNP-modellben, angiotenzin II-receptor-gátlóval csökkenthető, fokozott NAD(P)H-oxidáz-expressziót igazoltak a glomerulusban, a distalis tubulusban és a medullában. Nőtt az angiotenzin II-dependens endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) enzim expressziója is a macula densában és az endotheliumban. E két enzim fokozott működésének veseszövet-károsító oxidatív és nitrozatív stressz volt a következménye, amely angiotenzin II-receptor-blokkolóval gátlható volt (36).

DNP-ben csökken az 1-es típusú angiotenzin II-receptor expressziója. Ez a receptor felelős az angiotenzin II kedvezőtlen hatásaiért [vasoconstrictio, oxidatív és nitrozatív stressz, citokintermelés (TGF-β), extracelluláris mátrixtermelés stb.], és ezt gátolja a klinikai gyakorlatban használt angiotenzin II-receptor-blokkolók (15). Keveset tudunk azonban a 2-es típusú angiotenzin II-receptor expressziójának DNP-ben bekövetkező változásairól. A két receptor aktiválódása sok szempontból ellentétes hatást fejt ki, és sokan (bár nem minden szerző) úgy vélik, hogy a 2-es típusú angiotenzin II receptor aktiválódása általában kedvező a vesében, mert vasodilatatóval, a sejtnövekedés gátlásával stb. jár. A két receptor számának és aktivitásának aránya megszabhatja az angiotenzin II nettó hatását (11).

Anyagcserezavar

A génpolimorfizmusoknál később részletesen tárgyaljuk, hogy a magasabb szérumbeli ACE-szinttel járó DD ACE genotípus hajlamosít DNP és DM kialakulására (26). Nagy populáción végzett tanulmányok [CAPPP (21), HOPE (22)] szerint az ACE-gátló kezelés csökkenti a DM kialakulásának rizikóját és mérsékli a proteinuriát, ami a RAS szerepét támasztja alá a szénhidrátanyagcsere-zavar és a DNP kialakulásában. A DNP-RAS és az anyagcsere összefüggései jelenleg is kutatás tárgyát képezik (néhány lehetséges kapcsolatot az 1. ábrán mutatunk be).

Hemodinamikai eltérések

A glomerularis nyomás állandóságának biztosításában fontos szerepet játszik a glomerulusbeáramlás és -kiáramlás egyensúlyának megtartása. Ezt az arteriola afferens és efferens tágassága szabályozza. DNP-ben a glomerularis RAS aktivitásának kóros növekedése az arteriola efferens aránytalanul nagyobb szűkületét és ezzel a glomerulusból történő kiáramlás csökkenését okozza. Ez intraglomerularis hypertoniához vezet. Ugyancsak emelkedik az intraglomerularis nyomás akkor, ha az arteriola afferens autoregulációja nem

elégleges a magas szisztémás nyomás ellensúlyozására. A nyomásnövekedés hatására az endothel- és a mesangiumsejtek vongálódása jön létre, ami fokozza a proteinuriát és a sejtek citokin- (TGF- β -) termelését (1. ábra). A glomerularis nyomás növekedése jól kezelhető a RAS-t gátló szerekkel, melyek elsősorban az arteriola efferens dilatációját idézik elő.

A diabetes nephropathia klinikai képe és a renin-angiotenzin rendszer

A RAS aktiválódása miatt kialakuló intraglomerularis nyomás növekedése hyperfiltrációhoz, a GFR emelkedéséhez vezet. A szérumkreatinin ilyenkor a normális tartomány alsó határához közelít, vagy az alá csökken. A szövettani kép a glomerulusok hypertrophiáját mutatja. Ennek a hypertrophiának következménye a vese átmérőinek megnövekedése, ami ultrahangvizsgálattal diagnosztizálható.

A DNP kifejlődése során kezdetben csak microalbuminuria (napi 30–300 mg albuminürítés), majd macroalbuminuria (> 300 mg/nap) jelenik meg. Az a tény, hogy az ACE-gátlók és az ARB-k hatékonyan csökkentik a proteinuriát is, igazolja a RAS szerepét a proteinuria kialakulásában (lásd részleteiben a terápiás részben). A kifejezett DNP típusos esetben 12 ml/perc/év GFR-csökkenéssel jár, mely ACE-gátló kezeléssel 2–8 ml/perc/év-re mérsékelhető. Tehát a RAS-ra ható ACE-gátló kezelés stabilizálja a GFR-t, illetve mérsékli a vesekárosodás előrehaladását (25). A DNP stádiumaiban a GFR és az albuminuria a következőképpen változik: az első stádiumban hyperfiltratio és normalalbuminuria, a másodikban hyperfiltratio és átmeneti microalbuminuria, a harmadikban csökkenő hyperfiltratio vagy normális GFR és microalbuminuria, a negyedikben csökkent GFR és/vagy macroalbuminuria, esetleg nephroticus mértékű is (kifejezett nephropathia), az ötödikben végállapotú veseelégtelenség és ezért csökkenő proteinuria figyelhető meg (1. táblázat). Ez a beosztás csak az 1-es típusú DM-ben figyelhető meg ilyen tiszta formában, 2-es típusú DM-ben, a betegség jellege miatt, nem mindig egyszerű a stádium megállapítása (34).

A humán DNP alacsony szérumbeli reninszinttel jár együtt, hasonlóan az állatkísérletes modellekhez.

Alacsony sótartalmú diéta stimuláló hatására a plazma reninaktivitása nő, de még mindig alacsonyabb marad, mint egészségesekben. ARB hatására DNP-ben a vérnyomás és a vese vascularis ellenállása csökken. Minél magasabb DNP-ben a GFR, annál nagyobb az ARB által okozott vascularis ellenállás csökkenés a vesében. ARB adását követően a plazma-renin aktivitás emelkedik. Egészségesekben a legkisebb dózis mellett is arra a szintre emelkedik, amelynek eléréséhez DNP-ben sokszoros dózisu ARB szükséges. Feltételezések szerint a vesében a renin-felszabadulást két rendszer szabályozza, egy „rövid” és egy „hosszú” feedback. A „rövid” feedback azt jelenti, hogy az angiotenzin II direkt módon gátolja az renintermelést a vesében. A „hosszú” feedback angiotenzin II- és aldosterondependens sóvisszatartás eredményeképpen csökkenti a reninszekréciót (39).

A DNP-ben szenvedők között gyakori a sóvisszatartás, azaz a sóérzékenység. Sóérzékenységről akkor beszélünk, ha sóterhelés hatására az artériás közepnyomás több mint 10%-kal emelkedik. A diabeteses betegek nátriumot retineálnak (13). A normál populációban 17, 1-es típusú diabeteses normalalbuminuriásokban 37, 1-es típusú diabeteses microalbuminuriásokban 50%-ban mutattak ki sóérzékenységet (49). A sóérzékenyek szignifikánsan magasabb albuminuriát mutattak, mint a sórezisztensek (9). A sóérzékenyek között gyakoribb a hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia, nagyobb arányban fordul elő károsodott endotheliumdependens relaxáció és alacsony plazma-renin aktivitás (40). Feltételezhető, hogy DNP-ben a fokozott intrarenalis angiotenzin II-termelés szerepet játszik a sóérzékenység és a hyporeninaemia kialakulásában.

Gén-polimorfizmusok

A legtöbb vizsgálatot az angiotenzin I-konvertáló enzim (ACE) gén polimorfizmus és a klinikai kép kialakulásával kapcsolatban végezték, de vannak adatok az angiotenzinogén és az 1-es típusú angiotenzin II-receptor gén polimorfizmusáról is.

ACE gén-polimorfizmus

Az ACE gén inszerciós (I) és deléciós (D) polimorfizmusának szerepét DNP-ben régóta és széles körben vizsgálják. Éppen ezért meglepő, hogy ennek ellenére a vita mind a mai napig nem jutott nyugvópont-ra. Pro és kontra érvek egyformán találhatók mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetesesek DNP-jével

1. táblázat: A diabeteses nephropathia klinikai jellemzői az egyes stádiumoknak megfelelően

	Glomerulusfiltrációs ráta	Proteinuria
1. stádium	hyperfiltratio	normalalbuminuria
2. stádium	hyperfiltratio	átmeneti microalbuminuriás epizódok
3. stádium	hyperfiltratio vagy normális	microalbuminuria
4. stádium	normális vagy csökkent	macroalbuminuria, nephrosis
5. stádium	veseelégtelenség	csökkenő macroalbuminuria

Ha a glomerulusfiltrációs ráta értéke 125–135 ml/perc feletti, akkor hyperfiltrációról, ha 70–80 ml/perc alatti, akkor csökkent glomerulusfunkcióról beszélünk, microalbuminuria = 30–300 mg/nap, ez alatt normalalbuminuriáról és előlött macroalbuminuriáról, 3,5 g/nap fölött nephroticus proteinuriáról beszélünk

kapcsolatban. A DD genotípusúakban magasabb a plazma ACE-szintje, mint az ID-t, vagy II-t hordozóké. Magasabb ACE-szint magasabb angiotenzin II-termelést is valószínűsít (38).

1-es típusú cukorbetegség: A DD genotípusú 1-es típusú cukorbetegekben a GFR-csökkenés nagyobb volt, mint az ID és az II genotípusúakban (38). A MEDLINE által idézett, 1990–1998-as évek között publikált közleményeket alapul vevő összefoglaló szerint a tanulmányok döntő része arra utal, hogy összefüggés van az ACE gén-polimorfizmus és a 1-es típusú cukorbeteg DNP-je között (32). Nem hallgatható azonban el, hogy két német tanulmány 1-es típusú cukorbeteg esetében nem talált kapcsolatot az ACE gén-polimorfizmus és a DNP között (41, 46). Negatív eredménnyel zárult az a dán tanulmány is, amelyik azt vizsgálta, hogy függ-e az ACE gén-polimorfizmustól egy angiotenzin II-receptor-blokkoló rövidtávú renoprotektív effektusa (5).

2-es típusú cukorbetegség: A DD genotípusú 2-es típusú cukorbetegek között 10 év alatt magasabb arányban alakul ki uraemia mint az II-t vagy ID-t hordozók között (38). Japán 2-es típusú cukorbeteg esetében viszont nem találtak összefüggést az ACE gén-polimorfizmus és a proteinuria között (35). Máltai europid (16) és tajvani (26) populációkban sikerült asszociációt kimutatni az ACE gén-polimorfizmus és a proteinuria, vagy a veseelégtelenség kialakulása között. A DD genotípusú 2-es típusú cukorbetegekben az ACE-gátló kezelés antiproteinuriás hatása kifejezettebbnek bizonyult, mint az II vagy az ID genotípusúak esetében (19). Mások negatív eredményre jutottak az ACE gén-polimorfizmus és a 2-es típusú cukorbeteg DNP-jének kapcsolatát illetően kínai (50) és az 1-es típusú cukorbetegség-nél már idézett két közleményben szereplő német (41, 46) populációban.

Az ACE gén-polimorfizmust illetően a magyar populáción végzett vizsgálatok, hasonlóan a nemzetköziesekhez, negatív [1-es típusú cukorbeteg serdülőkben (48)] és pozitív [1-es és 2-es típusú cukorbeteg dializáltakban (28)] eredményt is adtak. Saját, eddig még nem közölt eredményeink arra utalnak, hogy az ACE gén-polimorfizmus és a DNP kapcsolatának értékelésekor elengedhetetlen a betegek kezelésére használt ACE-gátló és angiotenzin II-receptor-blokkoló (ARB) szerek dózisének figyelembevétele. Ma már a 2-es típusú diabeteses betegek közel 100%-a (saját, 2-es típusú diabeteses betegpopulációnk 95%-a) kapja e két RAS-t gátló szer valamelyikét, és ez befolyásolja a DNP kialakulását és progresszióját. Figyelembe kell azt is venni, hogy a különböző populációkban más és más lehet az ACE gén-polimorfizmus szerepe a DNP kialakulásában. Meg kell említeni azt is, hogy a DNP mellett más betegségek kialakulásának is rizikótényezője lehet az ACE gén-polimorfizmus. A DD genotípus pl. hajlamosít magának a DM-nak a kialakulására is (26).

Összességében az adatok arra utalnak, hogy az ACE gén-polimorfizmus valószínűleg szerepet játszik a RAS olyan irányú megváltoztatásában, ami mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegben elősegíti a DNP kialakulását és progresszióját. A D al-

lélt hordozók (DD, ID) feltételezhetően nagyobb dózisban igénylik a RAS-t gátló kezelést, és náluk ezzel a kezeléssel várhatóan nagyobb hatás érhető el.

Angiotenzinogén és 1-es típusú angiotenzin II-receptor gén-polimorfizmus

Az angiotenzinogén gén-polimorfizmus (M235T) és a DNP kapcsolatát illetően mind 1-es mind 2-es típusú cukorbetegben több a negatív (41, 50) mint a pozitív eredmény (17).

Az 1-es típusú angiotenzin II-receptor gén nem kódoló régióban elhelyezkedő mutációja (A1166C) a rosszul beállított szénhidrát-háztartású cukorbetegben különösen magasra (10-szeresére) emeli a DNP rizikóját (14).

A diabetes nephropathia kezelése és a renin-angiotenzin rendszer

A DNP kezelésével kapcsolatban beszélünk primer, szekunder és terciér prevencióról. A primer prevenció alatt a szerzők egy része a microalbuminuria (harmadik stádiumában alkalmazott kezelést, egyre többen azonban a microalbuminuria megelőzésére a második, esetleg az első stádiumban alkalmazott kezelést értik. Ez utóbbit követve, a szekunder prevenció azt a kezelést jelenti, ami a micro-macroalbuminuria átmenetet, azaz a kifejlett nephropathia kialakulását célozza megelőzni. Terciér prevenció pedig a kifejlett DNP progressziójának lassítását értjük. Külön kérdéskör a vesetranszplantáción átesett betegek transzplantátumában visszatérő DNP problémája.

A patogenezist és a klinikai képet megismerve nem meglepő, hogy a RAS-ra ható gyógyszerek különösen hatásosak a DNP kezelésében.

ACE-gátló-kezelés

A DNP ACE-gátló kezelésének irodalma nagyon kiterjedt, ezért egy összefoglaló tanulmány adatai alapján ismertetjük az 1999 előtti eredményeket. Ahol külön nem jelöljük, ott erre a közleményre támaszkodunk (45).

Primer prevenció

A microalbuminuria (30–300 mg/nap albuminürítés) kialakulásának megelőzésére normalbuminuriás-normotensiós és normalbuminuriás-hypertoniás betegekben végeztek tanulmányokat. Azt a következtetést vonták le, hogy a normalbuminuriás-normotensiós 1-es típusú cukorbeteg esetében nincs egyértelmű arra utaló adat, hogy az ACE-gátló hatékony lenne a microalbuminuria kialakulásának megelőzésében. Három, nem placebo-kontrollált tanulmányt végeztek ACE-gátló és kalciumantagonista, vagy ACE-gátló és konvencionális antihypertensív kezelés összevetésével normalbuminuriás-hypertoniás 2-es típusú cukorbetegben. Placebocsoport hiányában nem lehet megítélni, hogy ezek a kezelések valóban képesek-e a microalbuminuria megelő-

zésére. Folyamatban van olyan primer prevenció tanulmány, amely ACE-gátló és nem dihidropiridin típusú kalciumantagonista kombinációjával próbálja megelőzni a microalbuminuria kialakulását.

Szekunder és terciér prevenció

A korai DNP-ben szenvedő, microalbuminuriás, 1-es típusú cukorbeteg 5,6–30%-a válik évente macroalbuminuriássá, ACE-gátlóval kezeltékben ez a szám 3,5% körüli (20). A microalbuminuriás (microalbuminuriás-normotensziós is) betegek vesefunkcióromlásának megelőzését célzó számos tanulmány azt találta, hogy az ACE-gátlók kedvező hatása független volt a vérnyomáscsökkentő effektustól. Az ACE-gátló-kezelés nem dihidropiridin típusú kalciumantagonistával történő kombinációja additív hatást eredményezett (az angiotenzin II intracelluláris kalciumkoncentrációt növelő). Ezek az adatok is alátámasztják, hogy a RAS-nak a DNP kialakulásában játszott szerepe nem csak a hemodinamikai tényezőkkel kapcsolatos (genetikai és anyagcserefaktor).

Több kettős vak, randomizált tanulmány igazolta 2-es típusú cukorbetegekben is, hogy az ACE-gátlók csökkentik a macroalbuminuria kialakulásának kockázatát, az összefoglaló közleményben felsorolttakon kívül a legutóbbi időben is közöltek ilyen adatokat (22).

Használó eredményekre jutottak kevert, 1-es és 2-es típusú cukorbetegeket is magában foglaló populációkon végzett tanulmányok során.

Gyakran felmerülő kérdés, hogy az agresszív és korai ACE-gátló-kezelés (normotensziós-microalbuminuriás betegekben okozott túlzott vérnyomásesés) nem okozza-e bizonyos vérnyomásérték alatt a DNP rizikójának növekedését (ún. J-görbe jelenség)? Bár egyértelmű tagadó válasz nem adható, mégis a rendelkezésre álló adatok a J-görbe jelenség ellen szólnak (42).

Úgy tűnik, hogy 2-es típusú cukorbetegségben az ACE-gátló-kezelésnek nincs specifikus hatása a GFR-csökkenésre. Pontosabban, a GFR stabilizációjára kifejtett ACE-gátló-hatás nem haladja meg a szer vérnyomáscsökkentő effektusát. 1-es típusú cukorbetegségben viszont a vérnyomáshatáson túl is szignifikánsan csökkenti az ACE-gátló a kreatininszint duplázódásának rizikóját. Az ACE-gátlót nem szedő, dohányzó vesebetegekben a nem dohányzókhöz viszonyítva a GFR esésének és a végállapotú veseelégtelenség kialakulásának rizikója 10-szeres, ezzel szemben az ACE-gátlót szedők esetében csak 1,4-szeres. Ez arra utal, hogy a dohányzás DNP-progressziót kiváltó hatása a RAS-on keresztül jön létre és ezért kivédhető ACE-gátló kezeléssel (43).

Az elmondottak alapján az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Amerikai Nemzeti Vesealapítvány (NKF) ajánlása szerint az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedők DNP-je esetén (micro- és macroalbuminuriában), normotenszióban is, az ACE-gátló az első alkalmazandó szer (3, 7). DNP-ben, ha a proteinuria 1 g/nap alatti, akkor a célvérnyomásérték 130/80 Hgmm, ha ennél magasabb a napi fehérjeürítés, akkor 125/75 Hgmm alatt célszerű tartani a tenziót. Egyes szerzők szerint minden középko-

rú, 2-es típusú cukorbeteg ACE-gátlóval kellene kezelni függetlenül a klinikai paraméterektől, mert a kezelés előnyei nagyok, és az ilyenfajta terápia költséghatékony is (18).

ARB-kezelés

Emberben az angiotenzin II képződésének csak 30–40%-a ACE-függő. A nagyobbik rész a kináz enzim aktivitása kapcsán termelődik. Ezért az ACE-gátló-kezelés nem védi ki teljesen az angiotenzin II-képződést és -hatást. Ezért logikusnak tűnik az a célkitűzés, hogy a renin működését gátoljuk, hiszen ez határozza meg a RAS aktivitását (rate-limiting). Sajnos ilyen szer pillanatnyilag nincs forgalomban. A másik lehetőség az, hogy megakadályozzuk az angiotenzin II kedvezőtlen hatásainak kifejlődését az 1-es típusú angiotenzin II-receptor gátlásával (24). Ez egyben azt is eredményezheti, hogy a felszaporodó angiotenzin II a kedvező hatásának tekintett (bár nem mindenki által) 2-es típusú angiotenzin II-receptor izgalmát váltja ki (lásd patogenezis részben).

ARB-kezelés és proteinuria

Az ARB-kezelés csökkenti a vérnyomást és a proteinuriát 1-es típusú DM-ban (6). Egy placebokontrollált, randomizált, kettős vak tanulmány eredményei szerint 2-es típusú DM-ban az ARB-kezelés koncentrációfüggően csökkenti a macroalbuminuria kialakulását microalbuminuriás betegpopulációban. A hatás független volt a szer vérnyomáscsökkentő effektusától (37).

ARB-kezelés és GFR-csökkenés

Két placebokontrollált, randomizált, kettős vak tanulmány igazolta 2-es típusú DM-ban, hogy különböző ARB-kezelések (eltérő gyógyszerek és dózisok) csökkentik a szérumkreatinin emelkedésének ütemét vagy a kreatininszint duplázódását (31), és legalábbis az egyik alkalmazott ARB mérsékli a végállapotú veseelégtelenség kialakulásának kockázatát is (10). Mindezek a hatások függetlenek voltak a szer vérnyomáscsökkentő effektusától. Az egyik tanulmányban a GFR évi csökkenése ARB mellett 4,4, placebo esetén 5,2 ml/min volt, a másik tanulmányban az ARB-csoportban 5,5, a placebocsoportban 6,5 ml/min-nek adódott. A placebocsoportok vérnyomása megegyezett az ARB-csoportokéval.

Az elmondottak alapján fogalmazta meg az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) azt az ajánlását, mely szerint a hipertóniás, 2-es típusú, micro- vagy macroalbuminuriás cukorbeteg kezelésének első szere az ARB. Az ajánlás hozzátette azt is, hogy ha a cukorbeteg az ACE-gátló- vagy az ARB-kezelést nem tolerálja, akkor az egyik helyettesíthető a másikkal (3).

Figyelemre méltó, hogy egyrészt az ARB-kezelés során eddig nem tapasztaltak olyan anyagcserejavulást, mint amelyet az ACE-gátló-kezelés során megfigyeltek [lásd DNP patogenezis, Anyagcsere-zavar részt, illetve (4)], másrészt a mellékhatásprofil az ARB csoportokban kedvezőbb volt, mint az ACE-gátlók esetében. Az ACE-gátló és az ARB terápianak

2. táblázat: A renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszerek hatékonysága

	1-es típ. cukorbetegség			2-es típ. cukorbetegség		
	norm.	micro.	macro.	norm.	micro.	macro.
ACE-gátló	?	+	+	+/?	+	+
ARB	NA	+	+	NA	+	+
ACE-gátló + ARB	NA	NA	+	NA	NA	+

norm., micro., macro. = norm-, micro-, macroalbuminuria; ACE = angiotenzin I-konvertáló enzim; ARB = angiotenzin II-receptor-blokkoló; NA = nincs adat; ? = az adatok ellentmondóak; + = kedvező hatás

a DNP kezelésében játszott szerepéről további részletek olvashatók egy kiváló, magyar nyelvű összefoglalóban (8).

ACE-gátló és ARB kombinációs kezelés

A Patogenezis és a Klinikai kép fejezetben részletezett megfontolások és állatkísérletek alapján úgy tűnik, hogy az ACE-gátló- és az ARB-kezelés kombinációja további kedvező effektust hozhat a nem kombinációs kezeléshez képest (2. táblázat).

Az ilyen kombinációs kezeléssel végzett első human megfigyelések ellentmondó eredménnyel zárultak. 1-es és 2-es típusú, kisszámú cukorbeteg magában foglaló, kevert populáción végzett vizsgálat szerint a proteinuria szempontjából nem volt előnyösebb a kombinációs kezelés (23). Esetismertésből tudjuk, hogy 1-es típusú cukorbetegben az ACE-gátló és ARB-kezelés kombinációja drámai fehérjevétel-csökkenést okozhat (29). Az első randomizált vizsgálatot 2-es típusú cukorbetegben végezték. Az ACE-gátlóhoz viszonyítva az ACE-gátló + ARB-kezelés nem csökkentette szignifikánsan a proteinuria mértékét (33). Egy másik tanulmányok két részközleménye arra utal, hogy az ACE-gátló + ARB-kezelés ugyan nem csökkenti jobban a proteinuriát, mint az ACE-gátló-kezelés önmagában, de mérsékli a TGF- β -termelést (1, 2), aminek hosszú távon kedvező hatása lehet a DNP-re jellemző glomerulosclerosis és tubulointersztialis fibrosis megelőzésében (lásd a Patogenezis részt). A legutóbbi időben jelent meg ugyanannak a munkacsoportnak 1-es és 2-es típusú, DNP-ben szenvedő cukorbetegek kis betegpopulációján külön-külön végzett, randomizált tanulmánya. Az 1-es típusú cukorbetegekben 37%-os (27), a 2-es típusúakban 25%-os (44) proteinuriacsökkenést okozott az ARB-terápia ACE-gátló-kezeléshez való hozzáadása (mindkét esetben a változás szignifikáns volt).

Következtetések

A DNP patogenezisében, a klinikai kép kialakulásában és progressiójában kulcsszerepet játszik a RAS. Éppen ezért a RAS-ra ható ACE-gátlók és ARB-k az

első választandó szerek a DNP kezelésében. Lehetséges, hogy a jövőben az ACE-gátló és ARB-kezelés kombinációja lesz a javasolt kezelési mód (2. táblázat).

Közönetnyilvánítás: A dolgozat az Egészségügyi Tudományos Tanács (T-06396) és a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat (0511/2000) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Agarwal, R., Siva, S., Dunn, S. R. és mtsai: Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor- levels. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 39, 486-492. – 2. Agarwal, R.: Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int.*, 2001, 59, 2282-2289. – 3. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002, 25(Suppl. 1), S85-S89. – 4. Andersen, S., Rossing, P., Juhl, T. R. és mtsai: Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1413-1418. – 5. Andersen, S., Tarnow, L., Cambien, F. és mtsai: Renoprotective effect of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Kidney Int.*, 2002, 62, 192-198. – 6. Andersen, S., Tarnow, L., Rossing, P. és mtsai: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 2000, 57, 601-606. – 7. Bakris, G. L., Williams, M., Dworkin, L. és mtsai: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 646-661. – 8. Barna I.: ACE-gátló és angiotenzinreceptor-bénítő alkalmazása diabetesben. *Hypertonia és Nephrologia.*, 2001, 5, 219-224. – 9. Bigazzi, R., Bianchi, S., Baldari, D. és mtsai: Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension.*, 1994, 23, 195-199. – 10. Brenner, B. M., Cooper, M. E., De Zeeuw, D. és mtsai: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869. – 11. Burns, K. D.: Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 449-467. – 12. Cooper, M.E.: Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001, 44, 1957-1972. – 13. DeChatel, R., Weidmann, P., Flammer, J. és mtsai: Sodium, renin, aldosterone, catecholamines, and blood pressure in DM. *Kidney Int.* 1977, 12, 412-421. – 14. Doria, A., Onuma, T., Warram, J. H. és mtsai: Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor genotype and poor glycaemic control on risk of nephropathy in IDDM. *Diabetologia* 1997, 40, 1293-1299. – 15. Farsang Cs.: Angiotenzin II-receptorok és klinikai jelentőségük. *Hypertonia és Nephrologia* 1998, S2, 277-278. – 16. Fava, S., Azzopardi, J., Ellard, S. és mtsai: ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 diabetes and established renal disease. *Diabetes Care.*, 2001, 24, 2115-2120. – 17. Fogarty, D. G., Harron, J. C., Hughes és mtsai: A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes.*, 1996, 45, 1204-1208. – 18. Golan, L., Birkmeyer, J. D., Welch, G.: The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 660-667. – 19. Ha, S. K., Yong-Lee, S., Su-Park, H. és mtsai: ACE DD genotype is more susceptible than ACE II and ID genotypes to the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in patients with proteinuric non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, 1617-1623. – 20. Hansen, H. P., Lund, S. S., Rossing, P. és mtsai: Preventing diabetic nephropathy: an audit. *Scand. J. Clin. Lab.*, 2001, 61, 471-478. – 21. Hanson, L., Lindholm, L.H., Niskanen, L. és mtsai.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999, 353, 611-616. – 22. 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. – 23. Hebert, L. A., Falkenhain, M. E., Nahman, N. S. és mtsai: Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.*, 1999, 19, 1-6. – 24. Hollenberg, N. K.: Renal implications of angiotensin receptor blockers. *Am. J. Hypertens.*, 2001, 14, 237S-241S. – 25. Hovind, P., Rossing, P., Tarnow, L. és

mtsai: Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 2001, 59, 702-709. – 26. *Hsieh, M. C., Lin, S. R., Hsieh, T. J. és mtsai*: Increased frequency of angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, 1008-1013. – 27. *Jacobsen, P., Andersen, S., Rossing, K. és mtsai*: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1019-1024. – 28. *Kiss I., Császár A., Kerkovits L. és mtsai*: Az angiotenzinkonvertáló enzim polimorfizmusának vizsgálata dializált vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia.*, 1998, 2, 67-71. – 29. *Kuriyama, S., Tomonari, H., Abe, A. és mtsai*: Beneficial effect of combination therapy with angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor on overt proteinuria in a patient with type 1 diabetic nephropathy. *Nephron.*, 2000, 85, 529-530. – 30. *Leehey, D. J., Singh, A. K., Alavi, N. és mtsai*: Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000, 58 (Suppl. 77), S93-S98. – 31. *Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R. 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, 851-860. – 32. *Martin, J. K., Hayney, M. S.*: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: is there a link to nephropathy in patients with type 1 diabetes? *Ann. Pharmacother.*, 1999, 33, 474-479. – 33. *Mogensen, C. E., Neldam, S., Tikkanen, I. és mtsai*: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.*, 2000, 321, 1440-1444. – 34. *Nagy J., Wittmann I., Kammerer L.*: Vesezővődmények diabetesben. In: *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Szerk. Halmos, T., Jermendy, Gy. Medicina, Budapest. 2002, 450-478. old. – 35. *Nakajima, S., Baba, T., Yajima Y.*: Is ACE gene polymorphism a useful marker for diabetic albuminuria in Japanese NIDDM patients? *Diabetes Care* 1996, 19, 1420-1422. – 36. *Onozato, M. L., Tojo, A., Goto, A. és mtsai*: Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: Effects of ACEI and ARB. *Kidney Int.*, 2002, 61, 186-194. – 37. *Parving, H-H., Lehnert, H., Bröchner-Mortensen, J. és mtsai*: The effect of irbesartan on the development of

diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 870-878. – 38. *Parving, H-H.*: Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int.*, 2001, 60, 2040-2055. – 39. *Price, D.A., Porter, L.E., Gordon, M. és mtsai*: The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 2382-2391. – 40. *Raij, L.*: Nitric oxide, salt sensitivity, and cardiorenal injury in hypertension. *Seminars in Nephrology.*, 1999, 19, 296-303. – 41. *Ringel, J., Beige, J., Kunz, R. és mtsai*: Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia.*, 1997, 40, 193-199. – 42. *Ritz, E., Rychlik, M., Schömig, M. és mtsai*: Blood pressure in diabetic nephropathy-current controversies. *J. Int. Med.*, 2001, 249, 215-223. – 43. *Ritz, E.*: Advances in nephrology: successes and lessons learnt from diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16 (Suppl. 7), 46-50. – 44. *Rossing, K., Christensen, P. K., Jensen, B. R. és mtsai*: Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2002, 25, 95-100. – 45. *Salveti, A., Mattei, P., Sudano, I.*: Renal protection and antihypertensive drugs. *Drugs.*, 1999, 57, 665-693. – 46. *Schmidt, S., Schöne, N., Ritz, E., Diabetic Nephropathy Study Group*: Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? *Kidney Int.*, 1995, 47, 1176-1181. – 47. *Sonkodi S.*: A prorenin-renin, az angiotenzin I-II, valamint II-IV és egyéb fragmenseinek enzimatisus átalakulása. *Hypertonia és Nephrologia.*, 1998, 2, 281-285. – 48. *Soós A., Szoták R., Barkai L.*: Az ACE gén I/D polimorfizmusa és a microalbuminuria összefüggésének vizsgálata 1-es típusú cukorbeteg serdülőkben. *Diabetologia Hungarica.*, 2002, Suppl. 1, 69. (abstract) – 49. *Strojek, K., Grzeszczak, W., Lacka, B. és mtsai*: Increased prevalence of salt sensitivity of blood pressure in IDDM with and without microalbuminuria. *Diabetologia.*, 1995, 38, 1443-1448. – 50. *Thomas, G. N., Critchley, J. A. J. H., Tomlinson, B. és mtsai*: Albuminuria and the renin-angiotensin system gene polymorphism in type-2-diabetic and in normoglycemic hypertensive Chinese. *Clin. Nephrol.*, 2001, 55, 7-15.

(Wittmann István dr., Pécs, Pacsirta u. 1. 7624
e-mail: wittmann@bel2.pote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó 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



Xeloda[®]
capecitabine

Hatás a célpontban

**Tumoraktivált orális fluoropirimidin
a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére**

Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta
Rövidített alkalmazási előírás:

Összetétel: 150 mg, illetve 500 mg capecitabinum filmtablettánként. **Javallat:** metasztatikus kolorektális rák elsővonalbeli monoterápiája. **Ellenjavallatok:** Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben. Ismeret túlzékonyság capecitabinra, fluorouracilra vagy a tabletták bármely összetevőjére. Ismeret dihidropirimidin-dehidrogenáz hiány Terhesség és szoptatás. Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal illetve kémiai analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m² naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet követi **Mellékhatások:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrocytosesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stomatitis kevésbé gyakran alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási előírás) **Gyógyszerkölcsonhatás:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétereket sorivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájára **Eltartása:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01
Részletesen ld. Alkalmazási előírás!



Roche (Magyarország) Kft.
H-2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36 23 446 800 Fax: +36 23 446 860
E-mail: info@roche.hu Web: www.roche.hu

Tapasztalataink endoszkóposan végzett thoracalis sympathectomiával

Füzi Árpád dr.¹, Szilágyi Károly dr.¹, Rozsos István dr.¹, Kollár Lajos dr.¹ és Keresztfalvi András dr.²

Baranya Megyei Kórház Sebészeti Osztály, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Tanszék (osztályvezető: Kollár Lajos dr.)¹

Baranya Megyei Kórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály (osztályvezető: Verzár Zsófia dr.)²

Betegek és módszer: A szerzők 1996. január 1. 2000. december 31.-e között 35 betegnél 38 esetben végeztek thoracalis sympathectomiát thoracoscopos módszerrel. Három esetben történt bilaterális sympathectomia. A betegek életkora 18 és 76 év között volt, az átlagos életkor 42 év. A műtétek indikációját Raynaud-szindróma, causalgia, posttraumás sympathicus dystrophia, vasospasticus szindrómával kombinált thoracic outlet, Bürger-szindróma, a digitalis artériák obliteratív folyamata, embolisatio és hyperhidrosis képezte. A konzervatív terápia eredménytelensége esetén választották ezt a megoldást. A minimálisan invazív beavatkozáshoz a laparoszkópos műszereket alkalmazták. **Eredmények:** A szerzők ismertetik az általuk alkalmazott műtéti technikát, amivel a nyitott műtét-höz képest csökkenthető a posztoperatív fájdalom, a hospitalizáció időtartama és kozmetikailag is jobb eredmény érhető el. Két esetben kényszerültek konverzióra pleurális adhaesiók miatt. Pneumothorax kettő, haemothorax egy, átmeneti intercostalis neuralgia három esetben fordult elő. Négy betegnél észlelték a többéves nyomomonkövetés alatt, hogy a sympathicus aktivitás visszatért. A sympathicus beidegzés megszüntetésével a bőr arterioláinak tágulata lép fel és a bőr hőmérséklete emelkedik. A betegek utánkövetése alapján megállapítható, hogy panaszaik jelentősen csökkentek, a folyamat progressziója lassult. Rendszeres objektív, műszeres ellenőrzésre nem volt lehetőség. **Következtetés:** A módszer ajánlható minden olyan intézet számára, ahol laparoszkópos műtétekhez szükséges műszerekkel rendelkeznek, és az esetleges konverzió utáni megoldásokban is járatosak.

Kulcsszavak: thoracoscopos sympathectomia, minimálisan invazív sebészet

Experiences with endoscopic thoracic sympathectomy. Patients and method: Thoracic sympathectomy using thoracoscopy was performed in 38 cases on 35 patients from January 01. 1996, till December 31. 2000. In 3 cases bilateral sympathectomy was carried out. The youngest patient was 18, the oldest was 76 years old, the average age was 42 years. The indications for surgery were Raynaud syndrome, causalgia, post-traumatic sympathetic dystrophy, thoracic outlet syndrome combined with vasospastic syndrome, Buerger syndrome, obliteration of digital arteries, embolism and hyperhidrosis. This method was chosen if conservative therapy was unsuccessful. Laparoscopic instruments are particularly suitable for minimal invasive interventions. **Results:** Authors describe their operative technique whereby the postoperative pain and also the duration of hospitalisation can be reduced, and the cosmetic result can be improved. In two cases conversion was the only choice due to pleural adhesions. Pneumothorax occurred in two cases, haemothorax in one case and transient intercostal neuralgia was seen in 3 cases. In four cases sympathetic activity returned during the follow up. Ceasing the sympathetic innervation dilates the arterioles of the skin, and the temperature of the skin increases. During follow-up the complaints of the patients improved significantly, the progression became slower and clear improvement was found with instrumental investigations. **Conclusion:** This method can be recommended to every institute where the conditions for traditional laparoscopic surgery are given and staff is experienced in thoracotomy.

Key words: thoracosopic sympathectomy, minimal invasive surgery

A patológiás neurogén értónus a sympathicus vasoconstrictor beidegzés felfüggesztésével, sympathectomiával csökkenthető vagy szüntethető meg. A felső végtag perifériás érzékküvetének, súlyos ischaemiás attackokat okozó érspasmusának, valamint a kéz vérellátási zavara következtében kialakult trophicus károsodások kezelésének elismert módszere a thoracalis sympathectomia.

Rene Leriche 1916-ban írta le, hogy a sympathicus idegek vasoconstrictív hatása a periarteriális sympathectomiával megszüntethető (34). Jannesco 1921-ben javasolta elsőként a ganglion stellatum eltávolítását Raynaud-kórban (22). Jacobaeus 1910-ben elsőként alkalmazott endoszkópot az intrathoracalis fertőzések és malignus betegségek diagnosztizálásához (21). Atkins 1954-ben axillaris thoracotomi-

ából, Hughes 1942-ben endoszkópos úton végzett thoracalis sympathectomiát (4, 20).

A minimálisan invazív eljárások elterjedése és sikere arra ösztönözte a sebészeket, hogy a felsővégtag perifériás keringési zavarának kezelésére a hagyományos, nyitott thoracotomia helyett a videoval asszisztált thoracalis sympathectomia technikáját alkalmazzák (1–3, 8–10, 13, 14, 16, 21, 26, 30, 39, 40, 41, 43). Ezt a jó kozmetikai eredmények és az alacsony konverziós arány is indokolta (15, 23, 24, 26, 33, 35, 37, 38, 41).

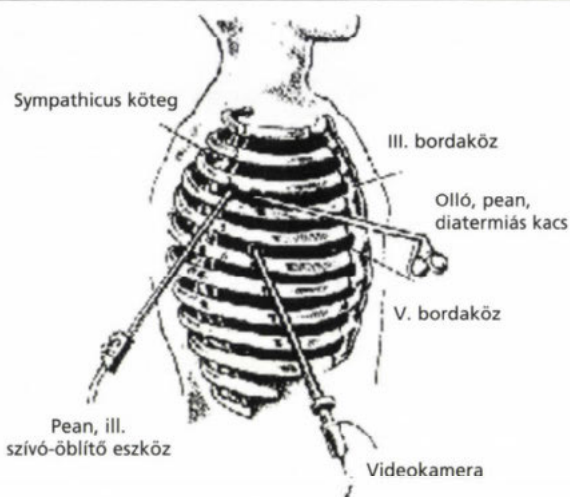
Betegek és módszerek

1996. január 01. és 2000. december 31. között 35 betegnél végeztünk thoracoscopos sympathectomiát, 3 esetben kétoldali beavatkozás történt. Betegeink átlagos életkora 42 év volt, a legfiatalabb 18, a legidősebb 76 éves volt. A nők/férfiak aránya 27/11 volt.

A laparoszkópos cholecystectomiához használt műszerpark alkalmas a thoracoscopos sympathectomia elvégzéséhez. A beavatkozást intratrachealis narkózisban, kettős lumenű Carlens-tubus (féloldali tüdőlélegeztetés) alkalmazásával végezzük. A betegek az axilláris thoracotomiához szükséges fektetésben kerülnek műtetre (1. ábra). A trokár bevezetése előtt az érintett tüdőfél lélegeztetését megszüntetjük, és a tüdőt collabálva hagyjuk. Művi pneumothoraxot készítünk intercostalisán a mellüregbe vezetett tompa műszer vagy Veress-tű segítségével, hogy a pleurális adhaesiókból adódó tüdősérüléseket elkerüljük. A középső axilláris vonalban 10 mm átmérőjű trokárt vezetünk az V. bordaközbe, melyen keresztül 30°-látószögű, merev, 10 mm átmérőjű optikát juttatunk a mellüregbe, és tájékozódunk az anatómiai viszonyokról. A III. bordaközben az elülső és hátulsó axilláris vonalban 1–1 darab 5 mm átmérőjű trokárt vezetünk a mellkasba. Kézi műszereket, szigetelt diatermiás kacsot vagy ollót és dissectort juttatunk a műtési területre (2. ábra). Amennyiben szükségessé válik a tüdő eltartása a sympathicus köteg látóterbe hozásához, a IV. bordaközben 5 mm-es trokáron egy tüdőeltartót is bevezetünk. A sympathicus határköteg előtt a fal pleurát felhasítjuk, majd kipreparáljuk a Th2–Th3 ganglionokat. Elvégezzük a ganglion stellatum alsó harmadának és a Th2–Th3 ganglionok resectióját (6, 7, 12, 19, 26, 28, 29, 30, 36). Vértés esetén titánkapcsokat alkalmazunk vagy elektrokoagulálunk, illetve Surgicellt használunk. Szükség esetén a munkacsatornán keresztül szívó-öblítő eszközt vezetünk a mellüregbe a kifolyt vér és folyadék eltávolítására. A műtét végén az V. bordaközben bevezetett optika helyén csövezzük a mellkast. A behatolási pontokat csomós öltésekkel zárjuk, a drén mellett U öltést alkalmazunk. Az operált oldal lélegeztetését megindítjuk, a tüdő kitágulása-



1. ábra: Az alkalmazott műtési pozíció



2. ábra: A leggyakoribb behatolási kapuk

kor a csövet lezárjuk. A műtét alatt az axilláris thoracotomiához szükséges teljes műszerezettség készen áll az esetleges konverzió esetére. A beteget 24 órára posztoperatív megfigyelésre és szívásra az intenzív osztályra helyezzük. Ha 24 óra múlva elvégzett röntgenfelvételen a tüdő jól expandált, folyadékgyülem, pneumothorax nem látszik, a mellkasi szívódrain eltávolítható.

Eredmények

Az operált betegek ellenőrzése havonta érsebészeti ambulancián történt, az eredményeket 6 hónap után összegeztük. Az utánvizsgálatok során kikérdeztük a betegeket műtét előtti panaszaik változásáról, elvégeztük a rutin érsebészeti vizsgálatokat. Technikai feltételek hiánya miatt lézeres Dopplervizsgálat 2 esetben történt, izotópperfúziós vizsgálatot 3 alkalommal végeztünk, ezek egyértelmű keringésváltozást bizonyítottak. A műtét hatását a betegek panaszainak változásából tudtuk lemérni. A leggyakoribb panaszokat 3 fokozatba soroltuk, ezek pre- és posztoperatív összehasonlítását a 1. táblázat tartalmazza. A táblázat adatai szerint egyértelmű a javulás, a panaszok a kis- és középkategóriákba sorolódtak. Minden esetben megszűnt a kéz verejtékezés. A műtét előtt minden betegnél megfigyelhető hűvösség és sápadtság a műtét után csak 11,4, illetve 8,5%-ban fordult elő. A szibbadás és fájdalom 80% feletti aránya 11%-ra csökkent.

A minimálisan invazív technikának köszönhetően a beavatkozás minimális posztoperatív fájdalmat okozott, és szép kozmetikai eredményt adott. Intraoperatív szövödmény nem fordult elő. Két esetben kényszerültünk nyitott thoracotomiával folytatni a műtétet a nem oldható pleurális összenövésnek és a műszerek bevezethetlensége miatt. A műtétek utáni kórházi ápolás átlagos időtartama 3,8 nap volt.

A műtét utáni komplikációk előfordulását (2. táblázat) mutatja.

1. táblázat: Szubjektív panaszok előfordulása a műtét előtt, illetve az utánkövetés során

	Panasz súlyossága															
	műtét előtt						műtét után									
	I.	%	II.	%	III.	%	Σ	%	I.	%	II.	%	III.	%	Σ	%
Zsibbadás	11	31,4	9	25,7	10	28,5	30	85,7	3	8,5	1	2,8	-	-	4	11,4
Fájdalom	8	22,8	10	28,5	11	31,4	29	82,7	2	5,7	2	5,7	-	-	4	11,4
Hűvösség	8	22,8	12	34,2	15	42,8	35	100	2	5,7	2	5,7	-	-	4	11,4
Sápadtság	14	40,0	12	34,2	9	25,7	35	100	1	2,8	2	5,7	-	-	3	8,5
Lividitás	18	51,4	8	22,8	3	8,5	27	77,1	1	2,8	-	-	-	-	1	2,8
Verejtékezés	8	22,8	6	17,1	2	5,7	16	45,7	-	-	-	-	-	-	-	-

I. = kismértékű; II. = közepes; III. = nagyfokú

2. táblázat: Szövődmények előfordulása thoracalis sympathectomia után

Postoperatív szövődmények	Esetszám
Horner szindróma	0
Pneumothorax	2
Chylothorax	0
Haematothorax	1
Sebfertőzés	0
Intercostalis neuralgia (átmeneti)	3
Intercostalis neuralgia (permanens)	0
Inkomplett sympathectomia	2
Kompenzatorikus hyperhydrosis	0

3. táblázat: A thoracalis sympathectomia indikációi

Indikációk	Esetszám
Raynaud-szindróma, kivéve kollagenbetegségeket	26
Causalgia	15
Poszttraumás sympathicus dystrophia	8
TOS + vasospasticus szindróma	6
Bürger-kór	4
Artherosclerosis obliterans és embolisatio	3
Hyperhydrosis	2

TOS = thoracic outlet szindróma

A pneumo- és haemothorax a mellkasi szívódrén alkalmazása mellett megszűnt. Az intercostalis neuralgia csak átmeneti volt, néhány nap elteltével a betegek már nem panaszkodtak. Négy esetben észleltük, hogy hónapokkal a műtét után a sympathicus aktivitás részben visszatért, aminek oka lehet:

- nem kellően kiterjesztett ganglionresectio,
- a ganglionok rendellenes elhelyezkedése,
- a keresztező sympathicus rostok jelenléte,
- a sympathicus rostok regenerációja,
- a végkészülékek érzékennyé válása a keringő vasoaktív anyagok iránt.

Megbeszélés

A felső végtag artériás keringészavarának tisztázása az érsebészet szabályai szerint történik, a kezelés sebészeti vagy konzervatív, illetve ezek kombinációja lehet.

A konzervatív keringésvajító és értágító kezelést az alábbi protokoll szerint végezzük: járó betegként (pentoxifylline, naftidrofuryl) és fekvő betegként (Rheomacrodex, ill. Expahes) kezelést alkalmazunk.

Nem kielégítő, vagy csak átmeneti eredményt adó gyógyszeres kezelés után a 3. táblázatban összefoglalt kórképekben indikáltunk műtétet.

A thoracalis sympathectomiát az irodalmi ajánlásoknak megfelelően egy vagy több indikáció együttes jelenléte esetén végeztük (1, 3, 5, 6, 10–12, 16–18, 22, 25–27, 31, 32, 42, 44, 46).

Thoracic outlet szindrómában, ahol vasospasmus is előfordult, a thoracalis sympathectomiával együtt

ajánlatos a scalenotomiát és az I-es borda resectióját is elvégezni. (45, 47)

Összehasonlítva a nyitott és thoracoscopos thoracalis sympathectomiát az utóbbi előnye a következők:

- minimális invazív beavatkozás,
- a postoperatív fájdalom minimális,
- lényegesen kisebb traumát jelent a beteg számára thoracotomiához viszonyítva,
- a műtéthez felhasznált anyagok költsége minimális,
- a beavatkozás egy asszisztenssel elvégezhető,
- a postoperatív hospitalizáció ideje rövid,
- a nyitott thoracotomiával egyenértékű eredmény,
- nem szükséges külön műszerkészlet, a laparoskopos cholecystectomiához használt műszerek kiválóan alkalmasak a műtét elvégzéséhez.

Következtetések

Rekonstruktív érműtétet nem igénylő, sokszor trophicus zavarral járó felső végtagi, distalis típusú keringési zavarnak elismert kezelési módja a thoracalis sympathectomia. A sympathicus beidegzés megszüntetésével a bőr arterioláinak túgulata lép fel, a bőr hőmérséklete emelkedik. A súlyos ischaemiás nyugalmi fájdalom sok esetben mérséklődik vagy megszűnik.

A betegek utánkövetése során megállapítható, hogy panaszuk jelentősen csökkennek, a folyamat progressiója lassul és a műszeres vizsgálatokkal

egyértelmű javulás mutatható ki. A módszer ajánlható minden olyan intézet számára, ahol a hagyományos laparoskopos cholecystectomiához adottak a feltételek és thoracotomiás tapasztalattal is rendelkeznek.

IRODALOM: 1. *AbuRahma, A. F., Robinson, P. A., Powell, M. és mtsai:* Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann. Vasc. Surg.*, 1994, 8, 372-379. – 2. *Adson, A. W.:* Changes in technique of cervico-thoracic ganglionectomy and trunk resection. *Am. J. Surg.*, 1934, 23, 287-288. – 3. *Ahn, S. S., Machleder, H. I., Concepcion, B. és mtsai:* Thoracoscopic cervicodorsal sympathectomy: preliminary results. *J. Vasc. Surg.*, 1994, 20, 511-519. – 4. *Atkins, H. B. J.:* Sympathectomy by the axillary approach. *Lancet*, 1954, 1, 538-539. – 5. *Bonjer, H. J., Hamming, J. F., DuBois, N. A. J. J. és mtsai:* Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. *Surg. Endosc.*, 1996, 10, 721-723. – 6. *Byrne, J., Walsh, T. N., Hederman, W. P.:* Endoscopic transthoracic electrocautery of the sympathetic chain for palmar and axillary hyperhidrosis. *Br. J. Surg.*, 1990, 77, 1040-1049. – 7. *Chien-Chin, L., Lein-Ray, M. és mtsai:* Thoracoscopic T2-sympathetic block by clipping – A better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: Experience with 326 cases. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1998, 580, 13-16. – 8. *Claes, G., Drott, C., Göthberg, G.:* Thoracoscopic sympathectomy for arterial insufficiency. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1994, 572, 63-64. – 9. *Drott, C.:* The history of cervicothoracic sympathectomy. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1994, 572, 5-7. – 10. *Dumont, P., Hamm, A., Skrobala, D., és mtsai:* Bilateral thoracoscopy for sympathectomy in the treatment of hyperhidrosis. *Eur. J. Surg.*, 1997, 11, 774-775. – 11. *Edwards, J. M., Porter, J. M.:* Associated diseases with Raynaud's syndrome. *Vasc. Med. Rev.*, 1990, 1, 51-58. – 12. *Fox, A. D., Hands, L., és mtsai:* The results of thoracoscopic sympathetic trunk transection for palmar hyperhidrosis and sympathetic ganglionectomy for axillary hyperhidrosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1999, 17, 343-346. – 13. *Gordon, A., Collin, J.:* Thoracoscopic sympathectomy. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1994, 8, 247-248. – 14. *Göthberg, G., Drott, C., Claes, G.:* Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis-surgical technique, complications and side effects. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1994, 572, 51-53. – 15. *Harris, J. P., Satchell, P. M., May, J.:* Upper extremity sympathectomy. In *Vascular surgery*, 4th ed. Szerk.: Rutherford, R. B. W. B. Saunders, Orlando., 1995, 1008-1016. – 16. *Hashmonai, M., Kopelman, D., Schein, M.:* Thoracoscopic versus open supraclavicular upper dorsal sympathectomy: a prospective randomised trial. *Eur. J. Surg. Suppl.* 1994, 572, 13-16. – 17. *Hederman, W.:* Endoscopic sympathectomy. *Br. J. Surg.* 1993, 80, 687-688. – 18. *Herbst, F., Plas, E. G. és mtsai:* Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs: a critical analysis and long results of 490 operations. *Ann. Surg.*, 1994, 220, 86-90. – 19. *Hsu, C. P., Chen, C. Y. és mtsai:* Video-assisted thoracoscopic T2 sympathectomy for hyperhidrosis palmaris. *J. Am. Coll. Surg.*, 1994, 179, 59-64. – 20. *Hughes, J.:* Endothoracic sympathectomy. *Proc. R. Soc. Med.*, 1942, 35, 585-586. – 21. *Jacobaeus, H. C.:* Über die Möglichkeit die zystoskopie bei untersuchung seroser Hohlräumen anzuwenden. *Münch. Med. Wochenschr.* 1910, 40, 2090-2092. – 22. *Jámbor Gy.:* Sympathectomia. In *Belgyógyászati angiológia*. Szerk.: Meskó, É., Farsang, Cs., Pécsvárad, Zs. Medintel, Budapest, 1999, 486-491. old. – 23. *Jiun-Yi, H., Chih-Yi, C., Chung-*

Ping, H. és mtsai: Outpatient thoracoscopic limited sympathectomy for hyperhidrosis palmaris. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 67, 258-259. – 24. *Johnson, J. P., Ahn, S. S., Choi, W. C. és mtsai:* Thoracoscopic sympathectomy: techniques and outcome. *Neurosurg. Focus*, 1998, 4, – 25. *Johnston, E. N. M., Summerly, R., Birnstingl, M.:* Prognosis in Raynaud's phenomenon after sympathectomy. *Br. Med. J.*, 1965, 1, 962. – 26. *Patrick, J., Chinyere, O. és mtsai:* Endoscopic thoracic sympathectomy. *J. Neurosurg.*, 1999, 91, 90-97. – 27. *Kleinert, H. E., Cole, N. M., Wayne, L. és mtsai:* Post-traumatic sympathetic dystrophy. *Orthop. Clin. North. Am.*, 1973, 4, 917. – 28. *Kopelman, D., Hashmonai, M. és mtsai:* Upper dorsal thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: Improved intermediate-term results. *J. Vasc. Surg.*, 1996, 24, 194-199. – 29. *Krasna, M., Flowers, J., és mtsai:* Thoracoscopic sympathectomy. *Surg. Laparosc. Endosc.*, 1993, 5, 391-394. – 30. *Krasna, M., Demmy, T., és mtsai:* Thoracoscopic sympathectomy: The U.S. Experience. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1998, 580, 19-21. – 31. *Kux, M.:* Thoracic endoscopic sympathectomy in palmar and axillary hyperhidrosis. *Arch. Surg.*, 1978, 113, 264. – 32. *Landry, G. J., Edwards, J. M., Porter, J. M.:* Current management of Raynaud's syndrome. *Advances in Surgery*, 1997, 30, 333-347. – 33. *Leflaucheur, J.P., Fitoussi, M., és mtsai:* Abolition of sympathetic skin responses following endoscopic thoracic sympathectomy. *Muscle. Nerve.*, 1996, 19, 586-596. – 34. *Lerliche, R., Fontain, R. L.:* Anesthésie isolée ganglion étoilé:sa technique ses indications ses résultats. *Presse Medicale*, 1934, 42, 849. – 35. *Lin, C. C.:* A new method of thoracoscopic sympathectomy in hyperhidrosis palmaris. *Surg. Endosc.*, 1990, 4, 224-226. – 36. *Lin, C. C.:* Extended thoracoscopic T2-sympathectomy in treatment of hyperhidrosis:experience with 130 consecutive cases. *J. Laparoendosc. Surg.*, 1992, 2, 1-6. – 37. *Lin C. C., Mo, L. R.:* Experience in thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis with concomitant pleural adhesion. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1996, 4, 258-261. – 38. *Litwin, M. S.:* Postsympathectomy neuralgia. *Arch. Surg.* 1962, 84, 591. – 39. *Malone, P. S., Cameron, A. E. P., Rennie, J. A.:* Endoscopic thoracic sympathectomy in the treatment of upper limb hyperhidrosis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1986, 68, 93. – 40. *Mockus, M. B., Rutherford, R. B., Rosales, C. és mtsai:* Sympathectomy for causalgia. Patient selection and long-term results. *Arch. Surg.*, 1987, 122, 668-672. – 41. *Nagy A., Guba Á., Szabados Gy. és mtsai:* Endoscopos thoracalis sympathectomia. *Magyar sebészet*, 1993, 235-238. – 42. *Porter, J. M., Rivers, S. P., Anderson, C. J. és mtsai:* Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am. J. Surg.*, 1981, 142, 183. – 43. *Roos, D. B.:* Transaxillary extrapleural thoracic sympathectomy. In *Operative Techniques in Vascular Surgery*. Szerk.: Bergan, J. J., Yao, J. S. T. Grune and Stratton, New York, N. Y., 1980, 115. old. – 44. *Samuelsson, H., Claes, G., Drott, C.:* Endoscopic electrocautery of the upper thoracic sympathetic chain: a safe and simple technique for treatment of sympathetically maintained pain. *Eur. J. Surg. Suppl.*, 1994, 572, 55-57. – 45. *Scher, L. A., Veith, F. J., Samson, R.H. és mtsai:* Vascular complications of thoracic outlet syndrome. *J. Vasc. Surg.*, 1986, 3, 565. – 46. *van de Wal, H. J. C. M., Skotnicki, S. H., Wijn, P. F. F. és mtsai:* Thoracic sympathectomy as a therapy for upper extremity ischaemia. A long-term follow up study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1985, 33, 181. – 47. *Urschel, H. C.:* Dorsal sympathectomy and management of thoracic outlet syndrome with VATS. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 56, 717-720.

(Füzi Árpád dr., Pécs, Rákóczi út 2. 7623)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

Több csont destruktív elváltozása 1. típusú Gaucher-kórban

Boda Andor dr.¹, Erdős Melinda dr.², Tóth Judit dr.³, Nagy Judit dr.⁴ és Maródi László dr.²

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Szeptikus és Tbc-s Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Boda Andor dr.)¹

Röntgen Osztály (osztályvezető főorvos: Nagy Judit dr.)⁴

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék (tanszékvezető: Maródi László dr.)²

Radiológiai Klinika (igazgató: Kollár József dr.)³

A szerzők hároméves korban splenectomián átesett, jelenleg 25 éves Gaucher-kóros betegében a csont-izületi manifesztáció rapid progressziója következett be. A folyamat a bal csípőízületet alkotó elemek teljes és más csontok (tibia, csigolyák) súlyos destruktív-jához vezetett. Az eset fő tanulsága, hogy Gaucher-kóros betegekben a csontprogresszió bármely életkorban kialakulhat, ami a rendszeres és folyamatos gondozást különösen indokoltá teszi.

Kulcsszavak: Gaucher-kór, csontdestrukció, splenectomia, enzimpótló kezelés

Rapidly developing bone destruction in a patient with type 1 Gaucher disease. The authors report on a 25 year-old male Gaucher patient who developed rapid bone deterioration. The patient was splenectomised at age 3 and had no signs and symptoms of bone involvement for more than 20 years. In addition to the infarction in the right tibia, severe bone necrosis was detected in components of the left hip. This report suggests that bone deterioration may develop insidiously at any time in Gaucher patients, and that long-term and regular follow up is warranted.

Key words: Gaucher-disease, bone deterioration, splenectomy, enzyme replacement therapy

A Gaucher-kór autoszomális recesszív öröklődésmenetű anyagcsere-betegség, amely a béta-glukocerebroszidáz gén mutációjára vezethető vissza. Az enzimdefektus miatt glukocerebroszid halmozódik fel testszerte a macrophagokban. A betegségre a lép és a máj megnagyobbodása, cytopenia, a vérzékenységi hajlam, a csontrendszerben jelentkező destruktív elváltozások és ritkábban központi idegrendszeri károsodások hívják fel a figyelmet. A betegség 1. típusában (felölt, nem neuropathiás forma) nincsenek neurológiai elváltozások, a klinikai tünetek ebben a formában a legenyhébbek, a prognózis jó (3, 8). A 2. típus (infantil, neuropathiás forma) súlyos és progresszív neurológiai manifesztációk jellemzik, amelyek általában két éves kor előtt halálhoz vezetnek (3). A betegség 3. típusa (juvenilis forma) átmenetet képez az 1. és 2. típus között. A betegség bármely etnikumban megjelenhet, de különösen gyakori askenázi zsidókban, míg a 3. típus főként az észak-európai országokban fordul elő (3, 5). A betegség kezelésére a hiányzó enzim folyamatos pótlása nyújt lehetőséget, amelyhez rekombináns glukocerebroszidáz áll rendelkezésre.

Magyarországon 1993 óta végzünk enzimszubsztitúciós kezelést Gaucher-kóros betegekben. Új kezelési módszerek (génterápia, glikozil-ceramid-szintetizáló gátlók) kidolgozása folyamatban van. Közleményünkben egy hároméves korban splenectomián

átesett, hosszú éveken át panaszmentes betegben csonttünetek fellépéséről és azok rohamos progressziójáról számolunk be.

Esetismertetés

A 25 éves férfi beteg anamnézisében öthónapos korától recidiváló bronchitisek és pneumoniák szerepelnek; a visszatérő légúti fertőzések miatt már egy éves korában adenotomián esett át. Hároméves korában elvégzett tonsillectomiát követően elhúzódó vérzés mutatkozott a műtét helyén, ami súlyos anaemia kialakulásához vezetett. Ennek kapcsán észlelték, hogy a gyermeknek nagy a lépje és a mája. Gaucher-kór fennállására a májbiopsziás szövettani vizsgálat lelete utalt, és ennek alapján 1980 márciusában splenectomiára került sor. A lép hisztológiai vizsgálata és az öt évvel később elvégzett csontvelő-biopszia lelete is megerősítette a Gaucher-kór diagnózisát. Tíz éves korában egy-két hétig tartó, fájdalmas ízületi duzzanatok jelentkeztek, elsősorban a térd és a bokaizületekben, amelyek időnként teljes mozgásképtelenséghez vezettek. A beteg szeptikus arthritisek megfelelő klinikai kép és a laboratóriumi leletek alapján antibiotikum kezelést kapott. Tizenkét évesen a Graz-i Gyermekklinikán vizsgálták, ahol felvetették csontvelő-átültetés lehetőségét, de sem a beteg édesanyja, sem két évvel idősebb leánytestvére nem volt alkalmas donornak. A beteg édesapja már évekkorán májcirrhosis-

ban meghalt. A beteg 23 éves koráig, az előzőektől és az alapbetegséggel összefüggő májmegnagyobbástól eltekintve panaszmentes volt. Huszonhárom éves korában Aspirin bevitelét követően haematemesis lépett fel, amelynek hátterében májcirrhosis és oesophagus varicositas igazolódott. Vérzése sclerothérapie, ballontamponád és octreoid tartós infúziója mellett megszűnt; anaemiája miatt transzfúziót kapott. Egy évvel később deréktáji fájdalmak jelentkeztek, majd a bal csípője vált fájdalmassá; 2000 decemberében és 2001 januárjában három alkalommal ismétlődött masszív haematemesise. Aktív vérzéseit sclerothériával sikerült megállítani, majd elektív ligációs kezelés is történt. Szekunder anaemiáját transzfúzióval korrigálták. 2001 márciusában a jobb tibia elülső felszínén apró, tömött tapintatú terime jelentkezett, ami folyamatosan növekedett. Nyár végére a terime szilványi nagyságúra nőtt és sipolyossá vált. Tibia osteomyelitis gyanúja miatt 2001. augusztus 23-án utalták az OORI Szeptikus Osztályára.

Fizikális vizsgálattal a bordaívét jelentősen meghaladó, tömött tapintatú májat észleltünk. Felvételek a vérséjsüllyedés: 77 mm/h, szérumösszfehérje: 90 g/l, fehérvérsejtszám: 14 G/l, vörösvérsejtszám: 4,2 T/l, hemoglobin: 113 g/l, hematokrit: 0,36, vörösvértest átlagos térfogat: 85 fl, thrombocytaszám: 423 G/l, granulocyták: 81 %, glutamát-oxálacetát-transzamináz: 52 U/l, glutamát-piruvát-transzamináz: 18 U/l, alkalikus foszfatáz: 431 U/l, gamma-glutamil-transzferáz: 52 U/l, szérum-összbilirubin: 20 mol/l, szérum direkt bilirubin: 7 mol/l, kreatinin: 60 mol/l, urea: 4,1 mmol/l, vércukor: 4,5 mmol/l, szérumnátrium: 137 mmol/l, szérumkálium: 4,5 mmol/l, vizelet: negatív, vércsoport: B Rh pozitív, direkt Coombs-teszt: pozitív.

A jobb oldali tibia elülső felszínén gyulladással környezetben elvékonyodott, fénylő bőrrel fedett, zölddiónyi terime volt látható, amely a külvilág felé sipolyozott és savósan váladékozott (1. ábra). Hagyományos röntgen és CT-felvételeken a tibia felső harmadát elfoglaló lyticus üreg ábrázolódott (2. és 3. ábra). Az ultrahang vizsgálat azt igazolta, hogy a terime bennéke a tibia üregével közlekedik (4. ábra). Ez utóbbinak azért volt nagy jelentősége, mert a kórismét igazoló biopsziás anyagvételhez nem kívántuk a tibiát trepanálni.

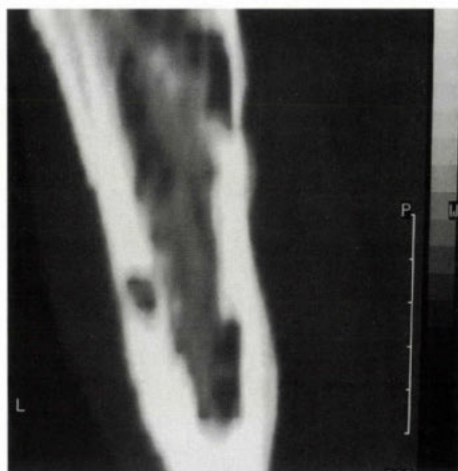


1. ábra: A jobb lábszár elülső felszínén elvékonyodott bőrrel fedett, sipolyozó terime

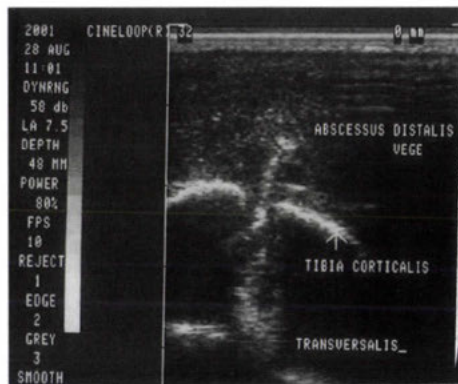
A mozgásszervek vizsgálata során a bal csípőben fájdalmat és 20°-os flexiós contracturát észleltünk; a beteg sántítva járt. A bal alsó végtag 2,5 cm-rel rövidebb volt a jobb alsó végtagnál. Az egyre fájdalmasabbá váló csípőízületről készült röntgenfelvételeken (2000. dec. 06. és 2001. júl. 12.) a csípőízület csontjaiban az alapfolyamat súlyos prog-



2. ábra: Anteriorposterior (A) és lateralis (B) röntgenfelvételen a jobb oldali tibia proximalis harmadában lysis látható, a periosteum megvastagodott



3. ábra: Rekonstrukciós CT-felvételen a jobb oldali tibia felső harmadában centrálisan lyticus üreg látható



4. ábra: Ultrahangvizsgálat is igazolta, hogy a lábszáron tapintható képlet közlekedik a tibia üregével

ressziója ábrázolódott (5. ábra). A csípőtájon a gyulladással járó tünetek hiánya a csípőízület alapbetegséggel összefüggő destrukciója mellett szólt. További képalkotó eljárások a lumbalis I–II. csigolyák érintettségét is megmutatták. A fizikális vizsgálattal is észlelhető hatalmas máj CT-felvételen ugyancsak ábrázolódott.



5. ábra: Bal oldali csípő-röntgenfelvételen (2001. 07. 12.) a femurfej csaknem teljes egészében destruált, az acetabulum kiemélyült, egyenetlen

Műtéti feltárással szövettani és citológiai vizsgálat céljából 2001. augusztus 30-án mintát vettünk a praetibialis terimből. A bőrelhalás veszélye miatt nem a terime legnagyobb domborulatán végeztük a metszést, hanem annak szélénél. A bennék némi stromával is bíró igen vérzékeny szövet volt. A citológiai vizsgálat Gaucher-sejtek jelenlétére utalt. A tibia előtti terimét jórészt sikerült eltávolítani. A beteg 2001. szeptember 4-én távozott. Sipolya hetekkel később, spontán záródott.

Megbeszélés

A Gaucher-kór irodalma igen terjedelmes, de ezen belül viszonylag kevés közlemény foglalkozik a betegség csont-ízületi manifesztációinak rapid progressziójával. Betegünkben a splenectomia elvégzése után – a hepatomegaliától eltekintve – hosszan tartó panasz- és tünetmentes időszak következett. A splenectomia a vérzékes hajlamot megszüntette, és haemorrhagiás diathesis nem szerepel a későbbi kórtörténetben. Ismert azonban, hogy a splenectomia siettetheti és elősegítheti a csontelváltozások kialakulását, olyannyira, hogy csonttünetek a splenectomián átesett betegekben enzimterápia mellett is progrediálhatnak (1, 2, 4, 10).

A betegünkben észlelt nagy üregképződéssel járó tibia osteolysis kezelésére nincs kialakult sebészi módszer. Szerencsés fordulatnak tartjuk, hogy a sipolyos folyamat enzimkezelés nélkül is spontán re-

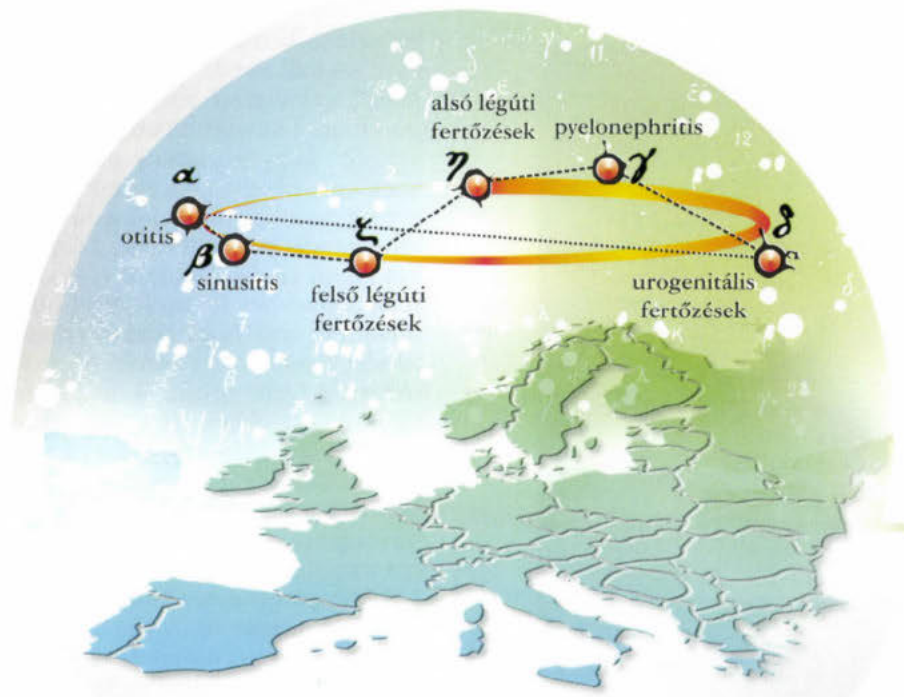
misszióba került. A lumbalis I–II. csigolyák elválása stagnál. A bal csípőben arthroplastica elvégzése látszik célravezető megoldásnak. Ugyanakkor megfontolásra késztet a beteg fiatal kora, valamint az a veszély, hogy a csontot pusztító folyamat a műtét után súlyosbodhat, és az endoprotézis kilazul. A betegség halmozottabb előfordulása miatt e téren izraeli szerzők rendelkeznek gazdagabb tapasztalatokkal, és jó eredményekről számolnak be csípőízületi teljes protézisek beültetésével (6). Mások felhívják a figyelmet arra, hogy csontelváltozás felléptekor még ismert Gaucher-kór esetén is törekedni kell az elváltozásból vett minta kórszövettani vizsgálatára, ugyanis esetükben malignus lymphoma radiológiai megjelenése utánozta a Gaucher-kóros csontelváltozás klinikai képét (7). A közeli évek irodalmában egy olyan közleményt találtunk, amelyben esetünkhöz hasonlóan a Gaucher-kór praetibialis pseudotumoros manifesztációjáról számolnak be (9).

Magyarországon a Gaucher-kóros betegek gondozása és kezelése 10 év óta a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumában működő Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ irányításával történik, ahol jelenleg 26 beteg szerepel a Gaucher-regiszter adattárában. A nyilvántartott 26 Gaucher-kóros beteg közül 7 esetben került sor splenectomiára és közülük 3 esetben következett be súlyos csontdestrukció. Betegünket 1996-ban a Központ javaslatára enzimpótló kezelési programba vették, az OEP a kezelés költségeit vállalta, de a beteg „nem érezte magát betegnek”, és a kezelést visszautasította. Az időközben bekövetkezett állapotromlás alapján az enzimszubsztitúciós kezelés 2002. januárban elkezdődött.

Az eset fő tanulsága, hogy Gaucher-kóros betegekben a csontérintettség súlyosbodása, osteonecrosis és kiterjedt csontdestrukció bármikor kialakulhat. Saját megfigyelések és irodalmi adatok egyaránt alátámasztják, hogy a csontdestrukció splenectomián átesett betegekben különösen súlyos lehet. Ezért a splenectomizált betegek enzimpótló kezelése olyan esetekben is indokolt, amikor a betegnek nincsenek szubjektív panaszai és csonttünetei.

IRODALOM: 1. Ashkenazi, A., Zaizov, R., Matoth, Y.: Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 145, 138-141. – 2. Bar-Maor, J. A.: Partial splenectomy in Gaucher disease: follow up report. *J. Pediatr. Surg.*, 1993, 28, 686-688. – 3. Erdős M., Tóth J., Maródi L.: Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2327-2335. – 4. Ida, H., Rennert, O. M., Kato, S. és mtsai: Severe skeletal complications in Japanese patients with type I. Gaucher disease. *J. Inherit. Met. Dis.*, 1999, 22, 63-73. – 5. Kaminsky, P., Belmatong, N., Billette de Villemeur, T.: *Maladie de Gaucher* Presse Med., 1996, 25, 108-112. – 6. Lebel, E., Itzhaki, M., Hadas-Halpern, F. és mtsai: Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease. *J. Arthroplasty (USA)*, 2001, 16, 2-7. – 7. Manz, M., Riessen, R., Poll, L. és mtsai: High-grade lymphoma mimicking bone crisis in Gaucher disease. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 191-193. – 8. Múzes Gy., Pílik E., Gohér Á. és mtsai: Felhóttkori, I. típusú Gaucher-kór esete. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 669-673. – 9. Ozturk, H., Unsal, M., Aydingoz, U. és mtsai: Pseudotumor formation in tibia in Gaucher's disease. *Eur. J. Radiol.*, 1998, 26, 284-286. – 10. Rose, S. J., Grabowsky, A. G., Barnett, S. H. és mtsai: Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *AJR*, 1982, 139, 1202-1204.

(Maródi László dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)



Suprax[®]
c e f i x i m 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•
napi egyszeri adagolás

•
nincs ismert interakció

•
kedvező rezisztencia viszonyok



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

Allergológia

Ételallergia. Sicherer, S. H. (Division of Allergy and Immunology, Mount Sinai Hospital, Box 1198, 1 Gustave L Levy Place, New York, NY 10029-6574, USA (e-mail: scott.sicherer@mssm.edu)): Lancet, 2002, 360, 701-710.

Az ételallergia különböző táplálékok fogyasztásához köthető, immunológiai mechanizmus(ok) által előidézett betegségcsoport. Színességét jellemzi, hogy például a búza-túlérzékenység atópiás dermatitist, urticariát, anafilaxiát, pékek asthmáját vagy akár coeliakiát is előidézhet.

A gyakorlati diagnosztika szempontjából IgE-antitestek által mediált és nem IgE által mediált kórképekre oszthatjuk, bár ez a felosztás nem tükrözi az elfogadott klasszifikáció bonyolultságát. A második csoportba tartoznak a T-lymphocyták által közvetített szubakut és krónikus tünetek, továbbá elkülöníthető egy IgE-hez is asszociált sejtközvetített immunmechanizmus egyes megjelenési formák hátterében. Azoknak a kórképeknek a sora is hosszú, amelyeket a differenciáldiagnosztika során el kell különíteni az ételallergiáktól (például gastrooesophagealis reflux betegség, irritabilis bél szindróma).

Az ismerten IgE-hez kötött tünetek sora (urticaria-angiooedema, rhinitis, asthma, anafilaxia) az elmúlt évtizedben bővült az orális allergia szindrómával. A vezető tünetek késői típusú megjelenésben (különösen csecsemő-kisgyermekkorban) a gastrointestinalumban, mint eozinofil oesophagitis, gastroenteritis, protein által indukált proctocolitis, a bőrön, mint urticaria lépnek fel. Gluténhez köthető a coeliakia kialakulása, tehéntej-fehérjéhez a fehérje által indukált enteropathia.

Ebben a témakörben nehéz meggyőzően bizonyított *epidemiológiai* adatokat találni. Egy Európai Közösségi kérdőíves felmérés során a válaszolók 12%-a állított önmagáról ételallergiát, egy másik, csak Franciaországra korlátozott felmérésben 3,5%-uk. A gyermekkori tüneteket tej (3%-ban) és tojás (2,5%), kisebb

mértékben földimogyoró (1,5%), búzaliszt vagy szója váltották ki, a felnőttekét a tenger gyümölcsei, földimogyoró és más mogyorófélék, egyes gyümölcsök és zöldségek.

Ha azonban a kérdőíves módszert kiegészítették ételprovokációs vizsgálattal is, a teljes prevalencia csak 1,8%-ot ért el. Az ételallergiákkal kapcsolatos túlzó társadalmi elképzelésekre jellemzőek az egyesült államokbeli megfigyelések is, amelyekben, szemben a 28% ételallergiát feltételező szülői vélekedéssel, csak a gyermekek 6%-ában lehetett igazolni a betegség fennállását provokációs vizsgálattal. Az adalékanyag-intolerancia prevalenciája általános vélemény szerint nem éri el a 1%-ot.

Citokin-, kemokin-, IgE-termelést szabályozó *genetikai* tényezők szerepe valószínűsíthető ételallergiákban, de csak földimogyoró-túlérzékenységben tartható biztosnak. Az egészségesekre jellemző gastrointestinalis immunműködés toleráns az „ártatlan” ételallergénnel és apatogén bélbaktériumokkal szemben (orális tolerancia). A túlérzékenységhez vezető reakció kezdetén a partikuláris, nagyobb valószínűséggel patogén antigéneket a Peyer-plakkokat fedő folliculushoz asszociált epithelium M-sejtjei veszik fel és processzálják, míg a szolubilis antigének az intestinalis epithelialis sejtek és az antigénprezentáló sejtek közreműködésével végső soron toleranciát indukálnak. Ennek kialakulásával párhuzamosan, gyakran fiziológiásan IgG-osztályú antitestek is képződnek. A folyamat kulscitokinje a TGF β , amely a T-sejtes szuppresszió fenntartásában, az IgA-szintézisre váltásban (switch), az epithelialis barrierfunkció megőrzésében döntő szerepet játszik.

A „korai” típusú táplálékallergia tüneteinek létrejöttében az IgE-termelődéssel (amelynek számunkoncentrációja egyes megfigyelések szerint súlyosabb tünetegyüttesnél párhuzamos lehet a tünetek erősségével) a célszervek érzékenysége, az ételabszorpció paraméterei, egyes gyógyszerek vagy alkohol tartós fogyasztása, a fizikai terhelés trigger szerepet játszhatnak.

T-sejt-mediált késői tünetek gyakrabban észlelhetők azonos antigén egyidejű légúti és emésztőszervi pre-

zentációja esetén (vö. keresztreakció!). IL-5 és eotaxin valószínűsíthető, mint reguláló és a homingot indukáló anyagok.

A jellemző *táplálékantigén* vízoldékony, 10–60 kD közötti molekulasúlyú, stabil alacsony pH-n. A magas hőmérséklet általában, de nem mindig dezintegrálja az epitópot. A pörkölés pl. fokozott allergénitást adhat a földimogyorónak.

Az újabban nagy érdeklődést kiváltó keresztreakciók hátterében nagyobb részben konzervált, ősi molekulaszervezetek állnak: profilinok, kitinázok, lipidtranszfer proteinek, tropomiosinok. A biokémiai keresztreakciók magas (50%-ig terjedő) arányához viszonyítva a klinikai tünetek előfordulása lényegesen alacsonyabb (allergéntől függ, de általában 10% alatti).

Ételallergia gyanúja esetén az első helyes *diagnosztikus* lépcső a hasonló, de nem ebbe a csoportban tartozó kórképek kizárása, amit célszerűen a valószínű patomechanizmus azonosítása követ, ez határozza meg ugyanis a siker reményében igénybe vehető diagnosztikus eljárások körét. (Késői reakció típus esetén a helyes diagnózist első alkalommal csak a betegek 30%-ában sikerül felállítani, nemritkán csak endoszkópos, szövettani vizsgálat alapján.)

IgE-mediált tünetek esetén Prick-típusú bőrpróbákat vagy kiegészítésül szűrővizsgálatot végezhetünk (a bőrpróba érzékenyebb). A pozitív bőrpróbaeredmények sokszor irrelevánsak, míg a negatívak szenzitivitása 95%-os is lehet. Többelemlő (panel) meghatározást kizárólag a kórelőzmények adatainak birtokában helyes végezni („szűrővizsgálat” jelleggel tehát nem). 5 év alatti gyermekek esetében tojás, tej, földimogyoró vagy tőkehal elleni specifikus IgE jelenléte bizonyos koncentráció felett 95%-os prediktivitású ételallergiára. Számos egyéb diagnosztikus eljárás ismert még, de közülük egyetlen sem bizonyult meggyőzőnek „vak” vizsgálati körülmények között.

A diagnózis felállítását és a tünetmentességet egyaránt elősegítő *eliminációs étrendek* célozhatják csak a valószínűleg tünetkiváltó allergén kihasználását, lehetnek oligoallergének, il-

letve elemi diéták. A tünetektől, kör-
előzménytől függően több hetes be-
tartásukra is szükség lehet a diagnózis
felállításához. A diagnosztika végső
módszere a kettős vak, placebokont-
rollált provokációs vizsgálat, amelyet
alkalmazni kell, ha az anamnézisben
egynél több tünetkiváltó étel valószínű-
síthető, továbbá specifikus IgE is
kimutatható és diéta hatására a beteg
tünetmentessé válik. Ez az *egyetlen
módszer*, amely késői típusú ételallerg-
giákban diagnózishoz vezet, illetve
ezt használhatjuk annak igazolására
is, hogy a beteg ismét toleránssá vált,
és az étrendi megszorítások alól fel-
menthető. A negatív eredményű vak
provokációt célszerű nyílt körülmé-
nyek között is megismételni a beteg
teljes megnyugtatása érdekében.

A táplálékallergiák tüneti *terápiája*
nem tér el más etiológiájú allergiáké-
től. Anafilaxiaveszély esetén tonogon
a választandó szer; de elengedhetet-
len a beteg részletes, pontos felvilágo-
sítása, autoinjektorral való ellátása,
vészhelyzeti terv kidolgozása is. Ét-
allergiás gyermek iskolai környezetét,
tanárait, társait is meg kell tanítani a
szükséges tennivalókra súlyos tüne-
tek esetén. Speciális diéta tartása köz-
ékeztetési körülmények között sok-
szor megvalósíthatatlan.

A betegség természetes lefolyása
során a 3–5 éves kisgyermek 85%-
a „kinövi” tüneteit, ami legkevésbé
még a földimogyoró, más diófélék és
a tengeri ételek esetében várható.
megelőzésül *magas rizikójú* családok-
ban javasolják a hosszú (6–12 hóna-
pos) anyatejes táplálást, a szilárd éte-
lekkel történő kiegészítés bevezetését
csak öthónapos kor felett, illetve hi-
poallergén tápszerek (nem szója) ki-
egészítő adását szükség esetén. Ha a
szoptató édesanyjék étrendjükből ki-
hagyják az erős allergénitűs ételeket,
ezzel csökkenthetik ugyan a cse-
csemőkori atópiás dermatitis és étel-
allergia gyakoriságát, de még ez a
korlátozás sincs hatással a gyermekek
későbbi allergiás történéseire. Sem-
milyen más ajánlás használat sem volt
bizonyítható mostanáig.

Az ismert *újabb*, évek óta használt
diagnosztikus módszerek közül egyes
gyulladásos markerek (pl. eozinofil
kationos protein, ECP) meghatározásá-
t, vagy a lokális intestinalis endo-
szkópos provokációt lehet említeni,
de ezek hasznosságáról még nem le-
het végleges véleményt alkotni. A te-
rápiában reményt keltő a humanizált
anti-IgE alkalmazása, amelynek óriási
előnye, hogy bármilyen allergén
esetében alkalmazható az IgE által
mediált kórkép tüneteinek szünteté-
sére. Létrehoztak már olyan epitópo-
kat, amelyek nem kötnek IgE-t, ezzel

szemben a T-sejtes tolerancia induká-
lására alkalmasak. Szóba jön a DNS-
vakcináció, a citokin- (és anticitokin)
terápia alkalmazása is. Végül a pre-
venációs stratégiák legkönnyebben el-
érhető, eredménnyel biztató fajtája a
probiotikumok alkalmazása, amelyek
a normális bélflóra helyreállításának
irányában hatva csökkentik az aller-
giák manifestálódásának valószínű-
ségét.

Nékám Kristóf dr.

Belgyógyászat

**A tünetmentes coeliakia gyakori-
sága gyermek- és felnőttkorban
Drezda körzetében.** Henker, J. és
mtsai (Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus Klinik u. Poliklinik f.
Kinder-u. Jugendmedizin, Fets-
cherstrasse 74. 01307 Dresden, Né-
metország): Dtsch. Med. Wschr.,
2002, 127, 1511-1515.

A típusos klinikai tünetekkel jelen-
kező coeliakia (C) mellett gyakori a
tünetmentes és olygosymptomás for-
ma. Utóbbi megnyilvánulhat teljesít-
ménycsökkenés, osteopenia, anaemia,
fogfás tünetekkel, melyek fel-
sem vetik a C gyanúját. Atípusos ese-
tekben a szövődmények és malignus
betegségek kockázata azonos az elég-
telen étrendi kezelésben részesülő C
betegekben észlelttel. Ezért fontos
az atípusos kórforma mielőbbi felis-
merése. Drezda körzetében antitest-
szűrővizsgálatokkal állapították meg
a betegség gyakoriságát, továbbá
összehasonlították az alkalmazott
módszerek szenzitivitását és specifi-
citasát.

A 7317 vizsgált személyt két cso-
portba osztották: az A csoportba 3004
allergiás kórképben szenvedő gyer-
mek (5–11 évesek), a B csoportba
4313 felnőtt (17–65 éves véradók)
tartozott. Manifeszt C-ről nem volt
tudomásuk.

A vérmintákból C-specifikus anti-
test vizsgálat történt. Mérték az IgG-
típusú antigliadin antitestet (AGA-
IgG), az IgA-típusú antigliadin anti-
testet (AGA-IgA) és az IgA-típusú en-
domysium elleni antitestet (EmA).
Vékonybélbiopsziára EmA pozitivi-
tás, AGA-IgA-, ill. AGA-IgG-szint
emelkedés és klinikai tünetek, vala-
mint IgA-hiányállapot esetén észlelt
AGA-IgG pozitívítás és klinikai tüne-
tek mellett került sor. A biopszia
gyermekeknél Watson-kapszulával,
felnőttekben endoszkóp segítségével
történt a duodenum alsó szakaszából.

Az A csoportban 5 EmA pozitív be-

teget találtak (0,17%), közülük 3 AGA
pozitív is volt. Valamennyüknél biop-
szia történt, mely közepes-súlyos bo-
holyatrophia igazolt. 117 gyermeknél
(3,89%) figyeltek meg AGA pozitivi-
tást. Biopszia 7 esetben történt. A viz-
sgálat 1 betegnél bizonyított C-t. Az
eredmények alapján a gyermeképe-
ségben a C gyakorisága 1:500. A bete-
gek későbbi kikérdezése során is csak
egy esetben derült fény hasmenés, ha-
si fájdalom, puffadás panaszokra. An-
titest negatív gyermekek, ill. felnőttek
között nem fordult elő C.

Az EmA vizsgálat C-ban 100%-
ban specifikus, szenzitivitása 83%. Az
álpozitív eredmények alapján az AGA
specifitását 96%-, szenzitivitását
67%-nak találták. A két antitestviz-
sgálat kombinálása a szenzitivitást javít-
totta, a specifitást nem befolyásolta.

A felnőtt B csoportban 12 EmA
pozitív beteget találtak, közöttük 5
AGA pozitív is volt. Nyolc beteg hoz-
zájárult a biopsziához. Valamennyi-
ükben boholyatrophia igazolódott.
Felnőttekben gyakoribbak voltak az
atípusos panaszok (8 beteg), mint
gyermekekben. AGA pozitívítás az A
csoporthoz hasonló gyakorisággal
(3,76%) fordult elő. 90 beteg csak
AGA-IgG és 70 csak AGA-IgA pozitív
volt, csupán 2 esetben észlelték
mindkét antitest pozitívítását. 32 bi-
opsziát végeztek, C-t egyetlen ese-
tben sem találtak. Összegezve: felnő-
ttekben a tünetmentes C gyakorisága
1:360, nagyobb, mint gyermekekben.

Korábbi megfigyelések, ugyancsak
Drezda körzetében a típusos tüneteket
okozó C gyakoriságát 1:2060-ra be-
csülték. Az antitestdiagnosztika fejlő-
désének köszönhetően kiderült, hogy
gyermekkorban a tünetmentes forma
4-szer gyakoribb, mint a típusos C.

Az EmA vizsgálat szenzitivébb,
mint az AGA. Előbbi prediktív értéke
100%, mégsem teszi feleslegessé a
vékonybél biopsziás vizsgálatát.
Utóbbi szükséges IgA-hiányállapot-
ban, amelyben az EmA negatív. Biop-
sziaát indokoltnak a specifikus antites-
tekkel nem tisztázható enteropathi-
ák, továbbá néhány, fokozott C koc-
kázattal járó betegség: inzulindep-
dens diabetes, Down-kór, szelektív
IgA-hiány, Turner-betegség, dermati-
tis herpetiformis, thyreoiditis, auto-
immun myocarditis, myelodysplasiás
gyermekek szülei.

A C felismerésébe az autoantigén
szöveti transzglutamináz kimutatásá-
tól további javulás várható. Az eddigi
eredmények alapján úgy tűnik, hogy
az autoantigén vizsgálatának szenziti-
vitása, specifitása és prediktív értéke
magasabb, mint az eddig ismert anti-
testeké.

Holländer Erzsébet dr.

A kutatás-eti bizottságok és a klinikai kutatási eredmények közzétételének erkölcsi kötelezettsége. Mann, H. (University Hospital, 50 North Medical Drive, Salt Lake City, UT 84132, USA; e-mail: Howard-Mann@hsc.utah.edu): *Lancet*, 360, 406-408.

A klinikai kutatásokat ma olyan, nemzetközileg elfogadott kutatás-eti irányelvek alapján végzik, amelyek azt írják elő, hogy ezeket a vizsgálatokat előbb kutatás-eti bizottság (KEB) minősítse, hagyja jóvá, majd miután elkezdtek a vizsgálatot, egész lefolytatását felügyelje. Mann arra figyel fel, és azt hiányolja, hogy sem a nemzetközi irányelvek, sem az egyes országoknak a nemzetközi irányelvek alapján meghozott rendeletei nem tartalmazzák arra vonatkozó tételes előírásokat, hogy a KEB-eknek milyen feladatai vannak a klinikai kutatások eredményeinek közzétételében. Közleménye erre dolgoz ki ajánlásokat, és azt javasolja, hogy a KEB-eknek kiemelkedő szerepük legyen a kutatási eredmények közzétételének szorgalmazásában.

A szerző megfogalmazásában a klinikai kutatások közzététele követelményének megalapozását a következő szempontok jelentik: 1. a közösségi/szociális értékek etikai feltételeiből következik a közzététel szükségessége; 2. a nem gyógyító (tehát az ismeretszerző, tudást gyarapító) kutatási komponensek elfogadásának jogosságát az értékes és kiértékelhető ismeretek összegyűjtése jelenti; 3. a közzététel szükséges a hitel érdemlő és releváns szisztémás összesítések és a metaanalízisek elkészítéséhez; 4. a közzététel jelenti azon személyek önzetlen, altruista indítékainak elismerését, akik hozzájárulnak ahhoz, hogy rajtuk klinikai kutatásokat végezzenek; 5. a résztvevők jogosultak azoknak a kutatási eredményeknek a megismeréséhez, amelyeket rajtuk végeznek el és 6. a közzététel összhangban van az etikus magatartást megfogalmazó etikai kódexeknek és irányelveknek azon követelményével, hogy az új ismereteket meg kell osztani a kollégákkal.

A szerző felhívja, hogy a Helsinkai Nyilatkozat 2000. évi verziója kimondja, hogy mind a negatív, mind a pozitív eredményeket publikálni kell, vagy elérhetőségüket másképpen biztosítani, és felhívja a figyelmet azokra a károokra, amiket az eredmények közzétételének elmaradása okoz. Ezel kapcsolatban felidézi, hogy Em-

manuel, Wendler és Grady (*JAMA*, 2000, 283, 2701-2711.) dolgozott ki a klinikai kutatások számára hét általános érvényes irányelvet, amelyek közül az egyik a társadalmi érték. Elvész a klinikai kutatás társadalmi értéke, ha nem teszik közzé a pozitív vagy a negatív eredményeket.

A klinikai kutatás terápiás haszon elérésére, vagy klinikai, orvostudományi ismeretszerzésre irányulhat. A várható eredmény mellett a kockázatot is fel kell mérni mind a terápiás klinikai kutatásokban [kockázat-haszon („risk-benefit”) kalkulusz], mind az ismeretszerzésre irányuló vizsgálatokban [kockázat-tudásgyarapodás („risk-knowledge”) kalkulusz]. Az eredmények közzétételének elmulasztása ezen kockázatok semmibevételét jelenti.

Felmérték, hogy mi készteti az önként vállalkozókat, hogy hozzájáruljanak ahhoz, hogy rajtuk klinikai kutatásokat végezzenek. A három legfőbb motívum: bizakodás, reménykedés az egészségi állapotra kifejtett közvetlen kedvező hatásban; olyan orvos felkérésének elfogadása, akiben megbíznak; és annak belátása és elfogadása, hogy a vizsgálat segíthet másokon, akik hasonló bajjal küszködnek. Ez utóbbi szempont érvényesülésének meghiúsítását jelenti, ha elmulasztják a klinikai kutatási eredmények közzétételét.

Az eredmények közzetésének elmulasztása a később orvosi ellátásra szoruló betegek számára is káros lehet. Ennek egyik oka, hogy – elsősorban – a negatív eredmények közzetésének elmulasztása használhatatlanná teszi a metaanalízisek eredményei („publikációs hiba”), amelyek a helyes orvosi gyakorlatra irányulnának. A másik oka, hogy későbbi vizsgálatokban részt vevők is károsodhatnak a vizsgálat felesleges megismétlése miatt, mert a hatástalanságot vagy a káros mellékhatásokat nem tették közzé.

A klinikai kutatási eredmények közzetésének módja a lektorált (nyomtatott vagy elektronikus) szakfolyóiratokban való publikálás. Korlátozott és nem ajánlott az előzetes összefoglalók formájában való közlés. Alternatív lehetőség az eredményeknek a klinikai kutatási adatbankokban, vagy az interneten egy klinikai kutatási regiszterhez kapcsolt web-oldalon történő elhelyezése. A nyers, nem kiértékelte, közvetlen adatok közzététele nem kívánatos, de – Mann véleménye szerint – a vizsgálat lezárása és a kiértékelte eredmények közzététele után bizonyos idővel erre is sor kerülhet. Ezen a téren sok kérdés vár tisztázásra, és sok problémában kell megegyezésre jutni.

Vannak a közzététel ellen ható érdekek is (szakmai rivalizálás, kereskedelmi versengés, vagy pl. az, ha a kutatást végzőnek tulajdonosi érdeke fűződik a kutatáshoz).

Mann a következőket ajánlja a KEB-ek számára. A KEB a vizsgálati engedély kiadása előtt 1. fogalmazza meg a vizsgáló számára az eredmények közzétételének felelősségét; 2. rögzítse, hogy a vizsgáló milyen módon kívánja közzétenni az eredményeket; 3. kifogásoljon minden, a vizsgálat szponzora által a szerződésben kikötött, a közzétételt korlátozó pontot; 4. írja elő a klinikai kutatás regisztrálását. Mann ajánlása szerint a KEB a vizsgálat felülete során; 5. a felügyeletet addig folytassa, amíg az elsődleges vizsgálati eredmények közzététele megtörténik; 6. a kutatási eredmény közzetésének elmulasztását klinikai kutatási műhibának tekintse és minősítse.

Végül a szerző arra az ellenvetésre, hogy az ajánlások az amúgy is túlterhelt KEB-ek számára további hatalmas feladatot jelentenének, azt jegyzi meg, hogy ez nincs így. A követelményeket adminisztrációs szinten lehet kezelni, multicentrikus vizsgálatok, vagy összehangoltan működő kutatás-eti felügyeleti rendszer esetében egyetlen helyen is elegendő a klinikai kutatási eredmények közzétételével kapcsolatos etikai kötelezettségek, ill. feltételek ismertetése a klinikai vizsgálatot végzők számára.

[*Ref.: A referens véleménye, hogy helyes lenne a közlemény javaslatait hazai szinten is figyelembe venni, és rendeleti úton vagy általános érvényű ajánlással, állásfoglalással – pl. az ESZCSM, ETT-TUKEB, MOK részéről – a betartásukat minden szinten érvényesíthetővé tenni. A referens tisztelettel felhívja a klinikai kutatások iránt érdeklődők figyelmét három igen fontos hazai új jogforrásra is. Ezek a 2002/VI. tv., továbbá a 2002 évi 23. és 24. EüM rendelet.]*

Ferencz Antal dr.

Endokrinológia

Postpartum thyreoiditis. Stagnaro-Green, A. (Univ. of Med. and Dentistry of New Jersey, New Jersey Med. School, 185 South Orange Avenue, MSB C644, Newark, New Jersey 07103-2714, USA); *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 4042-4047.

Egy érdekes kórképről szól az az irodalmi összeállítás, melynek szerzője a New York-i Mount Sinai Hospital endokrinológusa. A postpartum thyreoiditis többnyire az első terhesség utáni

évben fordul elő, de nem mindig márkás tünetekkel, ezért gyakran nem ismerik fel, pedig jelentősége különösen a következő terhességeket tekintve nagy. Különböző neven ismert a kórkép: átmeneti hyperthyreosis, átmeneti hypothyreosis, vagy átmeneti hyperthyreosis, amelyik átmeneti hypothyreosist követ. Szerencsére az asszonyok többsége 1 éven belül a szülés után euthyreoiddá válik. A kórkép prevalenciája eléggé változó, 1,1% és 16,7% között váltakozik, átlagosan 7,2%. Vannak olyan betegségek, közöttük a diabetes mellitus, melyekhez társulva sokszorosára megnövekedhet a prevalencia. Ennek magyarázata az lehet, hogy mindkét kórképet *autoimmun megbetegedésnek* számít. A kórkép kiújulásának aránya következő terhességekben igen jelentős, 70% is lehet. Van egy olyan szűrővizsgálat, amelyre a szerző többször is hivatkozik, és ez az *antithyreoid peroxidáz antitest* meghatározása. Ha ez az első terhesség utáni thyreoiditis folyamán pozitív, akkor nagy valószínűséggel a következő terhességben is várható a thyreoiditis kifejlődése a magzatra és az anyára is vonatkozó kellemetlenségekkel.

A thyreoiditis lefolyása nagyjából kétféle módon alakul. Vannak olyan asszonyok, akiknek a thyreoiditis kapcsán már 3 hónappal a kezdet után *hyperthyreosisuk* alakul ki, ez újabb 3 hónap múlva már normalizálódik. Az asszonyok másik részének *hypothyreosisa* fejlődik ki, mégpedig a thyreoiditis részjelenségeként csúccsal a 6. hónapban, utána a másik 6 hónapban ezek az asszonyok is euthyreoiddá válnak. A hypothyreosisosoknak van egy kicsi csoportja, akiknek az állapota a 9. hónap tájáig sem mutat jelentősebb javulást, ezek gyógykezelésére jobban oda kell figyelni. A postpartum thyreoiditis okozta hyperthyreosis elkülöníthető a valódi hyperthyreosistól, mert előbbi gyakorisága 4,1%, szemben a valódi hyperthyreosis 0,2%-ával, ez utóbbiban általában 0,2%-os pajzsmirigy-megnagyobbodás is következik, úgyszintén 10–25%-os exophthalmus (az előzőben ez nem szokott kifejlődni, a TSH-receptor elleni antitest jelenléte ugyancsak jóval gyakoribb a valódi hyperthyreosisban, míg a thyreoid peroxidáz pozitivitás nagyjából mindkét formában azonosan magas, 80% körüli).

A kezelést illetően (mivel a hyper- és hypothyreosisos forma spontán is gyógyulhat) a szerző is mértéktartó. Azok-

nak az asszonyoknak, akiknek szívdobogásuk, fokozott ingerlékenységük van, elégséges β -receptor-blokkolók adása (*propranolol*), a legtrikámb esetben szorulnak thioureakezítmenyekre. A kezelés legtöbbször 3 hónap alatt rendezzi a panaszokat. A propranolol szoptatás során is adható. Hypothyreosis esetén a helyzet valamivel komolyabb, mert egy következő terhesség során az állapot fel nem ismerése magzati károsodással is járhat. A szerző véleménye szerint elsősorban a TSH-szint viselkedésére kell odafigyelni, ha ez a 10 μ U/ml-t meghaladja, akkor kell L-thyroxin-kezelést beiktatni, de ezt sem nagy adagban, legfeljebb 50 μ g/nap dózisban. Ha az asszony euthyreoiddá vált, a kezelést abba lehet hagyni, de 6 hét múlva biztonság okáért a TSH-szintet újból meg kell nézni.

Ami a *szűréseket* illeti (a következő terhesség szempontjából fontosak ezek), legmegfelelőbbnek az antithyreoid peroxidáz antitest vizsgálata látszik, különösen azoknál az asszonyoknál, akiknek korábról már ismert a thyreoid peroxidáz antitest magas titer. Ezért a szerző *szelektív szűrés* javasol a postpartum thyreoiditisre magas kockázatú asszonyok számára, különösen akkor, ha egyidejűleg 1-es típusú diabetes is fennáll, ha előzetesen már volt postpartum thyreoiditis, ha az antithyreoid peroxidáz antitest pozitívítás ismeretes volt, és akkor is, ha az előző terhesség abortusszal vagy koraszüléssel végződött. Ezekben túlmenően szűrni kell azokat az asszonyokat is, akik terhessége után depresszió alakult ki, más autoimmun betegsége is van, s családi előzményükben autoimmun pajzsmirigy-megbetegedés fordult elő. Akiknek az antithyreoid peroxidáz antitest eredményük negatív volt és euthyreoidok voltak, további szűrésre nincs szükségük, pozitív esetben viszont szülés után 6 és 9 hónappal a szérum-TSH vizsgálata is szükséges.

[Ref.: A kórképről legfrissebben hazai szerzők (Tóth G., Fűtő L., Vadnay I., Szóó Gy. és Nagy P.) is beszámoltak a Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának egri ülésén, mégpedig az egri kórházból. A fenti referátumban elmondottakkal mindenben egyetértettek.]

Iványi János dr.

Diabetológia

A nateglinid terápia hatásossága és biztonsága olyan 2-es típusú diabeteseseken, akinek éhomi hyperglykaemiája csak mérsékelt

folkú. Saloranta, C. és mtsai (Holmes D. G. = Novartis Pharma AG, WSJ27-5 083, CH-4002 Basel, Svájc): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 4171-4176.

A szerzőcsoport a Novartis cégnél dolgozó Holmes irányításával 12 állam 103 centrumából gyűjtött össze 675 olyan 2-es típusú diabeteses beteg, akik *éhomi plazmaglukózsintje csak mérsékelten volt emelkedett* (7–8,3 mmol/l) és kezelésbe vételük előtt legalább 6 héten keresztül kizárólag diétán voltak. A terápiás vizsgálatnak az volt a célja, hogy tapasztalatokat gyűjtsenek arra vonatkozóan, a gyors hatású inzulinszekréciót kiváltó nateglinid mennyiben okoz gyors inzulinfelszabadulást, és hogyan befolyásolja a 675 betegből kiválasztott 127 egyénen standard reggeli után a glükóz- és inzulinszint alakulását 4 órán keresztül.

A kettős vak, randomizált (placebo) féléves vizsgálatban a betegek nagyjából azonos létszámú csoportokban 30, 60, illetve 120 mg nateglinidet vagy placebót kaptak naponta háromszor 30 perccel az étkezések előtt. A vizsgálat elsődleges célja annak eldöntése volt, hogy *hogyan alakul a HbA_{1c} szint* a 4 csoportban, a *másodlagos végpont a testsúly és az éhomi plazmaglukózsint alakulása* volt. Ezen kívül EKG-vizsgálat és nagyon részletes laboratóriumi ellenőrzés történt induláskor és általában 4 hetenként. A betegek saját maguk ellenőrizték vércukorszintjüket; felhívták figyelmüket a hypoglykaemiás események feljegyzésére (ezt 3,3 mmol/l vagy ennél kisebb glükózsint esetén tartották meggyőzőnek).

A nateglinidet a betegek jól tűrték, és a HbA_{1c}-szint *dózisfüggően csökkent*. Ugyancsak dózisfüggőnek látszott a hypoglykaemiára gyanús epizódok fellépte is, pontos méréssel azonban a 120 mg-os nateglinid csoportban is csak 5,3%-ban lehetett ezt bizonyítani a placebóval kezelték 1,2%-ával szemben. A *standard reggeli elfogyasztása után mért inzulín- és glükózértékek* (0–240 perc közötti időszak értékei alatti görbéket tekintve) azt mutatták, hogy az *inzulinszint a nategliniddel kezelték között már a 30. percben elérte a csúcst, a glükózérték maximuma a 60. percben volt* (a kiindulási glükózsint 7, a maximum 9 mmol/l felett volt kevéssel). Hypoglykaemia a 30 kg/m²-nél kevesebb BMI-jű betegek között valamivel kevesebbszer fordult elő, a kezelés megszakítását egyetlen esetben sem tette szükségessé.

Összegezve: bebizonyosodott, hogy a nateglinid alkalmas a még mérsékelten magas éhomi glükózsintű 2-es

típusú diabeteses betegek korai kezelésére, mivel az általa kiváltott inzulinválasz gyors, és képes fékezni a prandialis glukózemelkedés szintjét is, minimális testsúlyemelkedést okoz és a hypoglykaemia incidenciája alacsony.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Vastagbélrák korai felismerése szöveti plazminogén aktivátor adása során. Baker, J. W., Mitchell, S. J., Dixon, A. R. (Department of Surgery, North Bristol NHS Trust, Frenchay Hospital, Frenchay Park Road, Bristol BS 16 1 LE, Anglia; lev. cím: Mr. Mitchell); Postgrad. Med. J., 2002, 78, 429.

A szerzők egy 68 éves férfit vettek át baleseti-sürgősségi osztályukról, súlyos mellkasi fájdalom miatt. Kórelőzményében enyhe fokú hipertónia szerepelt. EKG: heveny szívinfartus [Ref.: *közelebbi adat nélkül*]. Kezelés: coronariaörzõben szöveti plazminogén aktivátor adása. 12 óra múlva kismértékű rectalis vérzést észleltek, mely a következő 2 napban is folytatódott. Ekkor célzott kérdést követően kiderült, hogy a betegnek 2 hónappal korábban már volt hasonló vérzése, melyet aranyerének tulajdonítottak. Az ekkori hasi és rectalis vizsgálat negatív volt, sőt, a kontrasztanyag emésztõszervi vizsgálat is. A beteg állapotba gyorsan javult, ezért 6 nap múlva panaszmentesen elbocsátották. A megismételt kontrasztanyag röntgenvizsgálat kis kiterjedésű daganatot mutatott ki a leszálló vastagbélben. Kezelés: infarctusa után 3 hónappal bal oldali hemicolectomia. A máj épnek látszott, ennek ellenére 7 napon át a vena portaeba chemotherapeuticumot juttattak be. A beteg a műtét utáni 9. napon otthonába távozott. Szövevény: Dukes-B carcinoma.

Thrombolyticus kezelés során 5–12%-ban fordul elő vérzéses szövődmény, melyek közül legveszélyesebb a gyakran halálos intracranialis vérzés. A szerzők ugyanakkor nem találtak az irodalomban olyan észlelést, hogy thrombolyticus kezelés vezetett volna az addig fel nem ismert rák megtalálásához. Érdekesebb az az alvadásgátló kezelésben – heparin vagy warfarin – részesültek gastrointestinalis vérzésének hátterében szervi ok áll (egyik szerző egyenesen „életmentõ szövevény”-ről beszél ilyen esetben!). Ter-

mészetesen leggyakrabban mégis ulcus pepticum a kiváltó ok, ennek ellenére az ilyen kezelésben részesülõk rectalis vérzésekor gondolnunk kell az addig fel nem ismert komoly, de potenciálisan gyógyítható szervi megbetegedésre.

Major László dr.

Endoszkópia

Sebészeti beavatkozást követõen kialakult külsõ pancreasfistula terápiája. Costamagna, G., Multignani, M., Ingrassio, M. és mtsai (Digestiv Endoscopy Unit, Dept. of Surgery, Catholic University Rome, Italy Dept. of Gastroenterology, University of Bari, Bari, Olaszország); Endoscopy, 2001, 33, 317–322.

A külsõ pancreasfistula (KPF) vagy pancreaticocutan fistula kialakulhat hasnyálmirigy-sebészeti beavatkozást követõen, a supramesocolicus tér egyéb szerveit érintõ beavatkozást követõen, acut pancreatitis kapcsán kialakult folyadékgyülem bõr, illetve pancreasvezeték irányába való terjedése vagy hasi trauma folytán.

Fõ oka a hasnyálmirigy, illetve vezetékeinek integritásvesztése.

Konzervatív terápiája: koplálás, TPN (teljes parenterális táplálás), a pancreas exocrin mûködését gátló szerek (glucagon, calcitonin, octreotid, somatostatatin, octreotid hosszabb hatástartamú analogjai).

A tanulmány célja a 40–90%-ban sikeres konzervatív terápia elégtelenségét hagyományosan korrigáló ismételt sebészeti beavatkozás helyett alkalmazott endoszkópos terápia hatékonyságának vizsgálata.

A sebészeti terápia bypass megoldásokkal (Roux-en-Y, pancreaticojejunostomia vagy fistulojejunostomia) operál. Ugyanakkor a morbiditás és mortalitás fő okaként is sebészeti beavatkozás szerepel.

Páciensek és módszerek: A 16 KPF-ben szenvedõ beteg (12 férfi, 4 nõ, átlagos életkor 50,21–66 év) a konzervatív terápia elégtelenségét követõen került endoszkópos terápiára. A vizsgálat 1993 január és 1998 márciusa közt zajlott.

4 betegnek chr. pancreatitise volt, mindannyian átesetek sebészeti beavatkozáson. A fistula varratszedés, necrectomia és esetenként több akut pancreatitis epizód után következett be. 8 betegnél pancreaspseudocysta drenálását követõen, 3 betegnél hasi trauma, hasi lövés; Billroth II. gastrectomia, Whipple-resectio és

splenectomia miatt 1–1 betegnél. Az átlagos intervallum a fistula megjelenése és a beavatkozás közt 108 nap volt (27–365 nap). Minden beteg hasi UH-, CT-vizsgálaton, fistulographián és 1997-et követõen secretinnel érzékenyített dinamikus mágnesrezonancias pancreatographian (S-MRP) esett át.

A sipolyjárat eredete minden esetben feltárható volt, 4 pancreasfejen, 2 fej-test határon, 6 testben, 4 a nyakban helyezkedett el.

Az ERCP terapiás oldalra tekintõ duodenoszkóppal történt (TJF-100, TJF-140; Olympus Optical Co., Tokyo, Japan), 10 esetben háton fekvé, a pancreas anatómiai viszonyainak pontosabb feltárása végett. A fistulák átlagos napi folyadékürítése 205 ml volt (50–600 ml). Fõ cél volt a pancreasvezeték nyomásának csökkentése, a pancreasvezeték folytonosságának fenntartása drénnel és/vagy stenttel, a fistula ürülését is fenntartandó.

A diagnosztikus pancreatographiát követõen a fő pancreasvezeték kanülálása hydrophil, flexibilis J, forgatható vezetõdrótos (Radiofocus; Terumo Co., Tokyo, Japan) 0,025 vagy 0,035 hüvelyk kaliberû eszközzel történt.

A gyõgyulás alatt a bõrnyílás záródását, a folyadékkiáramlás megszûnését értékelték. ERCP során a papillaris area elérhetõ volt a 4 Billroth II. szerinti resectión átesett beteg esetében is. Pancreasstrictura 8 betegnél, disruptio 4, elzáródást okozó kõ 1 esetben volt észlelhetõ.

Eredmények: Az összes, 13 biliaris (81%) és 9 pancreaticus (56%) sphincterectomia célja a pancreasvezeték átjárhatóságának biztosítása volt. A minor papillán való bejutás 1 beteg esetében volt sikeres. A fő pancreasvezeték láthatóvá tétele a sipolyjárat 12 betegnél vált lehetővé (75%); a sikertelen esetek részben a fő pancreasvezeték distalis transectiójával, illetve többszörös szûkületet okozó impactált kõvel voltak magyarázhatók.

A kezelés NPD (nasalis pancreasdrén) behelyezésével folytatódott, ez 1 duodenopancreatectomián átesett betegnél a pancreaticojejunalis anastomosison keresztül volt kivitelezhető. A fennmaradó 15 betegbõl 11 betegnél (73%), a NDP bevezetése a pancreasvezetékbe szivárgás helyén (n = 9) vagy közelében (n = 2) történt pancreaticus sphincterectomiával vagy szivárgás helyén (n = 9) vagy közelében (n = 2) történt pancreaticus sphincterectomiával vagy a nélkül. 1 beteg a követés során eltűnt, 1 beteg a kezelést követõ elsõ 24 órában sepsis és pulmonalis embolia kö-

vetkeztében meghalt (a korábbiakban említett hasi lövő seb miatt kezelt beteg). Az endoszkópos drenázs eredményes gyógyulással járt az összes sikeresen felhelyezett NPD esetében, 1 kivételével. Ennél a betegnél a fistula teljes gyógyulása egy 8,5 Fr-es pancreasstent behelyezését követően következett be. A gyógyulás átlagos időtartama a beavatkozást követően 8,8 nap volt (2–33 nap). Szövődményt nem észleltek. A 12 sikeresen kezelt betegnél a fistula nem újult ki a 11 túlélő átlagosan 24,7 hónapos követése során (3–63 hónap).

Következtetés: Az endoszkópos pancreasdrenázs, ha elérhető, biztonságos és hatékony a KPF-ák terápiajában, elsődvonalbeli terápiának nyilvánítható, ha a KPF konzervatív terápia nem reagál. Az endoszkópos terápia sikerének záloga minden esetben a pancreas vezetékrendszerében bekövetkezett változások radiológiai anatómiájának pontos feltérképezésén múlott.

Onodi Levetne dr.

Iatrogén ártalmak

Az 5-fluorouracil neurotoxicus mellékhatásai. Sucker, C. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C, Hämatologie und Onkologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2011–2014.

A pirimidinanalóg 5-fluorouracil (5-Fu) több mint 30 éve ismert a szolid tumorok kemoterápiájában, és ma egyike a leggyakrabban használt citosztatikumoknak. Indikációja széleskörű, de jól ismertek mellékhatásai: csontvelő-depresszió, alopecia, kéz-láb szindróma. Ezekkel ellentétben a cardio- és neurotoxicitás meglehetősen ritka; 1240 betegnél mindössze két esetben fordult elő neurotoxicitás. Ezt mindenképpen el kell különíteni az alapbetegség, valamint infekciós, metabolikus és keringés okozta zavaroktól, amihez további diagnosztika képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok is szükségesek (liquor!).

Az egyik leggyakoribb neurotoxicus mellékhatás a *cerebellaris ataxia*, melynek jellegzetes tünetei az intenciós tremor, ataxia álló helyzetben és járáskor, skandáló beszéd, melyek az 5-Fu-kezelés alatt, ill. röviddel az után keletkeznek; a gyógyszeres infúzió felfüggesztése után már órák múlva megszűnnek, újabb expozíció alkalmával viszont visszatérnek. Az eddigi

irodalmi adatok szerint ezek gyakorisága 2–5%, egyesek szerint viszont nem több 0,1–0,2%-nál. Az eltérésnek az lenne a magyarázata, hogy egyéb eredetű mellékhatásokat tévesen interpretálnak neurotoxicusnak.

A *multifokális leukoencephalopathia* meglehetősen ritka, hiszen 1992–1996 között mindössze 14 esetet publikáltak, elsősorban 5-Fu + levamisol kombináció alkalmazásakor, vagy *dihidropirimidin-dehidrogenáz-hiány* esetében. A klinikai tünetek különfélék, nehezen interpretálhatók: zavartság, ataxia, aphasia, személyiségzavar, letargia, emlékezetzavar, szédülés stb. Agyiopszia során a fehérállományban demyelinisatiót mutattak ki. Sztteroidok hatására a tünetek elmúlnak.

Egyéb neurotoxicus mellékhatások viszonylag ritkán fordulnak elő, többek közt cerebrális ischaemiához hasonló zavarok, görcsrohamok fokális vagy komplett paresisekkel, hemiplegia és coma. Ezek azonban olyan ritkák, hogy 1976–1994 között mindössze 10 esetet publikáltak. A folyamat reverzibilis, mivel a terápia megszakítása után a tünetek teljesen visszafejlődnek.

A patogenezis lényege, hogy az 5-Fu átjut a vér-agy gáton, és a liquorban nagy koncentrációt ér el. Az 5-Fu mellékhatásai dóziszfüggőek, akár mono- akár kombinált citosztatikus terápiaiban. Nőkben lassabban ürül ki a szervezetből, mint férfiakban, ezért a rizikó nagyobb.

A patogenezisben lényeges tényező az aktív B₁-vitamin hiánya (tiamin). Lényege, hogy az 5-Fu gátolja a foszforilációs folyamatot, ezzel a tiamin aktivációját. Prospektív vizsgálatokban kimutatták, hogy 5-Fu-terápia alatt B₁-vitamin-hiány keletkezik. A klinikai kép „Wernicke-szindrómának” felel meg. Ezért javasolják a mellékhatások profilaxisában B₁-vitamin adását.

Egy másik mechanizmus, hogy az 5-Fu metabolitjai blokkolják a citrátciklust. Az *akonitáz* enzim, ami a ciklusban a citrát-izocitrát reakciót katalizálja fluoroacetát metabolitja révén nem képes aktiválódni. A citrátciklus blokádjá miatt csökken az energiazorgató foszfátok mennyisége, amik egyébként döntő fontosságúak a normális sejtfunkcióban. Ez is hozzájárul az 5-Fu neurotoxicitásához.

Az 5-Fu-nak és metabolitjainak közvetlen sejtkárosító hatása is van. Állatkísérletekből derült ki, hogy az α -fluoro β -alanin és fluoroacetát metabolitok közvetlenül károsítják a myelint és a környező agyszövetben vacuolisatiót és gliosiszt váltanak ki. Ez lenne a patomechanizmus lényege multifokális encephalopathiában.

Az 5-Fu fluorizált pirimidinanalóg, aminek lebomlását a *dihidropirimidin-dehidrogenáz* (DPD) katalizálja. Alacsony DPD-aktivitásnak fokozott 5-Fu-toxicitás a következménye. Ha a DPD-aktivitás egy kritikus határon felül van, súlyos, akár életveszélyes mellékhatások jöhetnek létre; súlyos myelosuppresszió, cardiotoxicitás és neurotoxicus károsodás. A DPD-hiány autoszomális recesszív módon öröklődik. Teljes hiánya nagyon ritka, és a tumoros betegek 2–3%-ában fordul elő. Az utóbbi években a DPD gén több olyan mutációját ismerték fel, aminek következtében a katalitikus aktivitás csökkent. Az ún. „exon-14-skipping”, csökkent enzimaktivitással jár, és a lakosság 1%-ában fordul elő (heterozygoták). Homozygota mutáció még ennél is ritkább. A DPD gén egyéb mutációi gyakoribbak, és nem járnak feltétlenül a DPD-aktivitás csökkenésével. Alacsony lokális DPD-aktivitás esetén növekszik a tumorszövetben az 5-Fu hatása, fordított esetben rezisztencia észlelhető.

Vizsgálták még a DPD aktivitásának ismeretében sem lehet előre jelezni, hogy számolni kell-e a kemoterápia toxikus mellékhatásaival. Ez arra utal, hogy az enzim aktivitása ugyan lényeges, de nem döntő tényező. Homozygota formában jelen lévő DPD-defektus viszont az 5-Fu kemoterápia abszolút kontraindikációja, részleges defektus esetében az individuális 5-Fu-kinetika ismeretében viszont végezhető. Az „exon-14-skipping” mutáció ismerete a DPD-aktivitás meghatározásában mindeddig nem világos, folyamatos klinikai vizsgálatok tárgya. Elképzelhető, hogy egy másik módszert fognak kifejleszteni, ami majd lehetővé teszi az 5-Fu toxicitásának és hatékonyságának megítélését. Ma azonban még nincs más teendő, mint neurotoxicus tünetek jelentkezésekor a 5-Fu kemoterápia megszakítása, + nagy adag tiamin, esetleg szteroidok adása.

Bán András dr.

Gyógyszer okozta májkárosodások. Teschke, R. (Medizinische Klinik II Klinikum Stadt Hanau Frankfurt/Main, Németország): DMW 2002, 127, 1953–1957.

A gyógyszeres kezelés nemkívánatos mellékhatásai mind az alapellátásban, mind a fekvőbeteg-intézetekben dolgozó orvosok előtt jól ismertek, és a gyógyszer azonnali elhagyása mellett a tünetek gondos megfigyelése és speciális kezelése szükséges. Sok egyéb szerv mellett a mellékhatások középpontjában a máj áll, mivel ez a

szerv az anyagcsereközpontja, és fontos szerepet játszik a gyógyszer-metabolizmusban is.

Rizikófaktorok. A gyógyszer okozta májkárosodások lehetnek obligátok (előre láthatóak) és fakultatívok (előre nem láthatóak). Az obligátok mindig egy gyógyszerfajta túladagolásából erednek. A károsodás mértéke a dózistól függ. Ilyen gyógyszerek a következők: INH, mercaptopurin, methotrexat, tetracyclin, paracetamol. Ezzel szemben a fakultatív károsodások előre nem láthatóan normális dóziszórában fordulnak elő. Kb. 100 féle gyógyszer okozhat fakultatív károsodást. Itt szerepet játszanak a káros anyagcsere-reakciók, amelyeket különböző faktorok, mint a nem, az elhízás, az étkezés, az alkohol, a vese-funkciók, az életkor is befolyásolnak. De van genetikai háttér is. Így pl. a sulfonamid genetikusan kódolt lassú acetilálása oda vezethet, hogy a nem acetilált maradék citokrom P450 segítségével olyan lebontási termékek alakulnak, amelyek hepatotoxicus hatást fejtenek ki. További káros faktorok lehetnek a mitochondriális megbetegedések, csökkent béta-oxidációval, amelyek toxikus zsírmájot okozhatnak. Az oxidatív gyógyszeranyagcsere változásai is gyógyszer okozta májkárosodás forrásai lehetnek. A citokrom P450 indukció keresztül a reaktív metabolitok száma növekszik és toxikus májkárosodás alakul ki, INH, paracetamol, halothan, valproát esetében. Az enzimindukció létrejöhet alkohol, elhízás, gyógyszerek hatására is. Ebben a P450 izoenzimek döntő szerepet játszanak, mivel az eltérő struktúrák különböző jellegzetességeket mutatnak, és a módosulások az aktivitás változásához vezetnek. Különösen a multimorbidityás idős betegeknek írják fel sokféle gyógyszert és növényi kivonatokat, amelyek hatóanyaga különböző izoenzimekhez kötődik, és gátlás vagy indukció útján májkárosodást okoz.

Diagnózis. A klinikai kép sokszínű. Étvágytalanság, levertség, hányinger, hányás, hasi fájdalom, ízületi panaszok fordulnak elő. A legfeltűnőbb tünet mégis a sárgaság, amely számos bőrrelváltozással járhat együtt, mint urticaria, morbilliform kiütések. A máj megnagyobbodott, többnyire splenomegalia nélkül. Mivel a betegnek diffúz panaszai vannak, az orvos nem mindig gondol gyógyszer okozta májkárosodásra, különösen, ha sokféle gyógyszert szedő idős betegről van szó. A laboratóriumi vizsgálatokban különböző mértékű emelkedés észlelhető a GOT, GPT, ALP, gamma-GT, bilirubin értékeiben, emelkedett az abszolút eozinofil sejtszám, de elő-

fordulhatnak a vesefunkció romlására és a csontvelő károsodására utaló adatok is. Ha intrahepaticus cholestasis áll előtérben, akkor a gamma-GT és az ALP emelkedése a jellegzetes, míg a GOT, GPT akár normális értékeket is mutathat, a bilirubinemelkedés pedig fakultatív. Ezzel szemben, ha a toxikus májkárosodás májsejt-necrosissal jár, a GOT, GPT emelkedése messze meghaladja a gamma-GT, ALP emelkedését. Néhány gyógyszer esetében (clometacin, alfa-methyl-dopa, fenofibrat, papaverin, isoproniazid) sejtmag-, simaizom- és mitochondriumellenes antitesteket lehet kimutatni, amelyek a gyógyszer elhagyása után eltűnnek. További autoantitesteket írtak le halothan és isoniazid okozta toxikus májkárosodásnál. A hasi UH-kép nem jellegzetes az akut szakban. A máj szövettani képe változatos, mivel számos különböző struktúrájú kémiai anyag okoz toxikus májlaesiót.

Terápia. A gyanúba került gyógyszer kihagyása az elsőrendű feladat, függetlenül attól, hogy a májkárosodás obligát vagy fakultatív formájáról van-e szó. A prognózis legtöbbször jó. Egyes elhúzódó esetekben a kortizonkezelés eredményes lehet, leginkább azoknál, ahol allergiás tünetek, mint exanthema, láz, eosinophylia lépnek fel. Prolongált cholestasis esetében szóba jön cholestyramin és phenobarbital adása, és szükséges a zsírban oldódó vitaminok pótlása is. Pozitív hatást észleltek ursodeoxycholsav adására azon toxikus májkárosodás esetében, ahol a kiváltó gyógyszerek a következők voltak: amiodaron, amoxicillin + clavulansav, anabolikus szteroid, flutamid, pravastatin. Paracetamol-túladagolás esetében a gyógyszer eliminálása az elsőrendű feladat, s azon túl N-acetyl-cystein adása szükséges.

Kara József dr.

Infektológia

Herpes zoster. Ganann, J. W. és Whitley, R. J. (University of Alabama at Birmingham, Division of Infectious Diseases, 845 S. 19th St. BBRB 220, Birmingham, Anglia AL 35294-2170): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 340.

A referált közlemény egy régóta ismert betegség, a herpes zoster diagnózisának és kezelésének problémáit ismerteti. A herpes zoster éves incidenciája az USA-ban 1,5–3 eset/1000 fő. Legfontosabb rizikófaktorai az idős kor és a celluláris immunválasz

gyengülése. 75 éves kor felett az éves incidencia 10 eset/1000 fő felett van. Ismert, hogy gyakrabban jelentkezik daganatos alapbetegségben szenvedőkön és HIV-fertőzötteken.

Olyan embereknél, akiknek a herpes zosterrel magyarázható klinikai jeleken kívül panaszuk nincs, rutin-szerű tumorkutatást nem ajánlanak, de bizonyos kockázati tényezők esetén HIV-tesztet javasolnak.

A diagnózist általában klinikai jelek alapján állítják fel. Atípusos esetek eldöntésére leginkább direkt immunfluoreszcencia használható.

Oki kezelésre az acyclovir, a valacyclovir és a famciclovir hatékonysága egyértelműen bizonyított, amennyiben alkalmazásukat az első tünetek megjelenése után 72 órán belül kezdik el. A kedvezőbb farmakokinetikából adódó könnyebb dóziszórá miatt jelenleg inkább a valacyclovir és a famciclovir adását ajánlják. Bár az antivirális hatékonysága egyértelmű és kockázata alacsony, még nem egyértelműek az ajánlások, hogy minden beteget kell-e kezelni. A 60 év felettiek, erős fájdalommal jelentkezők és azok kezelését javasolják, akiknél nagyobb valószínűséggel lehet súlyosabb lefolyásra vagy jelentősebb szövődésre számítani.

Herpes zoster ophthalmicus esetén kötelező az antivirális terápia a látás elvesztésének magas kockázata miatt. A szisztémás szteroidok bőrtüneteket csökkentő hatása bizonyított, de alkalmazásukat kiegészítő antivirális kezeléssel nélkül nem javasolják.

A postherpes neuralgia gyakorisága 8 és 70% között van. A gyakoriság életkorral nő. Kezelésére szisztémásan alkalmazott opiátokat, triciklikus antidepresszánsokat és gabapentint, valamint helyileg alkalmazott lidocaint vagy capsaicint ajánlanak. Ezek közül önmagában egyik sem elég hatékony, ezért inkább kombinációkat javasolják. Súlyos panaszok esetén fájdalomspecialista felkeresése célszerű.

Almás István dr.

Intranasalis mupirocin a műtét utáni Staphylococcus aureus-fertőzés megelőzésére. Perl, T. M. és mtsai (Johns Hopkins Medical Institutions, Division of Infectious Diseases and Department of Hospital Epidemiology and Infection Control, 425 Osler, Johns Hopkins Hospital, 600 N. Wolfe St., Baltimore, USA MD 21287.): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1871.

A *S. aureus* a normálpopuláció 25–30%-a orrában hordozza. Ők 2–9-szer nagyobb valószínűséggel szen-

vednek el műtéti sebfertőzést, mint a nem hordozók.

A szerzők randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatot végeztek annak megállapítására, hogy a profilaktikus intranasalis mupirocin csökkenti-e a *S. aureus* által okozott sebfertőzést és más kórházi fertőzések számát. 1995. április és 1998. december között 3864 beteget vontak be a vizsgálatba általános sebészeti, nőgyógyászati, idegsebészeti és mellkassebészeti osztályokról. A mupirocin kapók 2,3%-a, a placebo kapók 2,4%-a szenvedett el *S. aureus* által okozott sebfertőzést. A kezelés megindítása előtt a mupirocin kapók közül 444, a placebo kapók közül 447 orrából sikerült kimutatni a *S. aureus*-t. A kolonizáltak 83,4%-ának szűnt meg a hordozó állapota mupirocin kezelés mellett, a placebóval kezelt csoport 27,4%-ával szemben ($p < 0,0001$). A *S. aureus* az orrukban hordozók között mupirocinkezelés mellett 4%-ban, míg placebo mellett 7,7%-ban ($p = 0,02$) alakult ki műtéti sebfertőzés.

A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a mupirocin profilaktikus intranasalis alkalmazása nem csökkenti szignifikánsan a *S. aureus*-sebfertőzések számát, amennyiben azt a hordozó státustól függetlenül minden betegnél alkalmazzák, de szignifikáns csökkenés tapasztalható, ha csak az *S. aureus*-t bizonyítottan az orrukban hordozókat vizsgáljuk. A mupirocinprofilaxis vártnál szerényebb eredményét az *S. aureus*-sebfertőzések eredetileg feltételezetténél alacsonyabb számával magyarázzák, valamint azzal, hogy a fertőzést okozó baktériumtörzsek egy része bizonyíthatóan az egészségügyi személyzetről került a betegekbe.

Almási István dr.

A klinikum és a laboratórium

Vashiányban és vasanyagcsere-zavarokban kialakuló anaemiák. Thomas, L. és mtsa (Laboratoriumsmedizin Krankenhaus Nordwest, Steinbacher Hohl 2-26. 60488 Frankfurt, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1591-1594.

A vasanyagcsere-zavart kísérő anaemia kialakulhat a szervezet összvas-tartalmának csökkenése, a vaseloszlás zavara, ritkán vastülterhelés következtében. A vashiányos anaemia leggyakoribb oka krónikus vérvesz-

tés. Nutritív tényezők főként gyermekekben, terhességben, idősekben jönnek számításba. Vaseloszlási zavar hátterében idült fertőző betegségek, daganatok állnak, melyek az erythropoiesis gátlása, tumoros betegségben a vvt-élettartam csökkenése következtében idéznek elő anaemiát. Elhúzódó gyulladásokban az akut fázis reakció kezdete után 2-3 hónappal, C-reaktív protein és ferritinszint-emelkedés kíséretében alakul ki az anaemia.

Vastülterhelés is idült betegségekben figyelhető meg, sokszor az eloszlás zavarával együtt. A vastülterhelés öröklött formája észlelhető thalassaemiában, sideroblastos és krónikus haemolyticus anaemiában. A szerzett forma többnyire alkoholistákban, a táplálékvas fokozott felszívódása következtében alakul ki.

A differenciáldiagnosztika lépései a Hb- és MCV-, az MCHC- és reticulocytavizsgálat. E módszerekkel a vashiány és vasanyagcsere-zavar többnyire megkülönböztethető. A hagyományos számlálókészülékkel mért MCV azonban nem alkalmas a B₁₂-vitamin- és folsavhiányos anaemiák 20%-ában megfigyelhető vashiány kimutatására, mivel a normális MCV elfedi a macrocytosist. Utóbbira a vvt-eloszlási görbe kiszélesedése utal. Macrocytás anaemiában észlelhető reticulocytosis pedig vérzésre hívja fel a figyelmet.

Pontosabb diagnosztikára a modern analizátorok alkalmasak, melyek az egyes vvt-ek és reticulocyták Hb-tartalmát mérik és a teljes vvt- és reticulocytapopulációban jelzik a csökkent Hb-tartalmú sejtek %-os arányát. Segítségükkel megállapítható a reticulocyták átlagos Hb-tartalma (CHR) és a hypochrom vvt-ek %-os aránya (%HYPO). Utóbbi mutatók felvilágosítást adnak az erythropoiesis vasellátottságáról. A CHR csökkenése – a reticulocyták rövid érési és keringsi idejének ismeretében – az aktuális vashiányról ad tájékoztatást. A CHR és %HYPO együttes mérése egy hosszabb időszak vasszükségletéről és vasellátottságáról tájékoztat.

Vashiány gyanúja esetén ismerni kell a tárolt vas mennyiségét. Ennek megállapítása a szérumferritinszintjének vizsgálatával lehetséges. Normális tartományban (15–200 µg/l) 1 µg/l 8 mg tárolt vasnak felel meg, ha nem áll fenn akut fázis reakció, azaz a C-reaktív protein normális.

A Hb, MCV, MCH és szérumferritin mérése a legtöbb esetben elégséges a vashiány megállapítására. Krónikus gyulladásos betegségek akut fázisában azonban a szérumferritinszint a vashiány ellenére a C-reaktív proteinnel együtt emelkedik. Ugyanezen beteg-

ségek inaktív szakában a szérumferritin-, a raktározott vas és szérumvaszint között nincs összefüggés, és e betegekben akut vagy krónikus vérvesztésben is megbízhatatlan a szérumferritin vizsgálata. Nőkben 15–100, férfiakban 30–100 µg/l szérumferritin vashiányt valószínűsít.

Idült gyulladásos betegségekben a vasellátottság mérése az oldható transzferrinreceptorok (sTIR) vizsgálatával lehetséges. Koncentrációjuk növekedése a vasszükséglet és -ellátottság egyensúlytalanságára utal. Az sTIR szintjét az akut fázis reakció nem befolyásolja, hiperregeneratív anaemiában (vérzés, haemolysis) nő a koncentráció. Krónikus betegségekben a hiporegeneratív csontvelő ellenére az sTIR emelkedett, s ez vashiányra utal, de normális értéke sem zárja ki azt. Krónikus gyulladásban normális szérumferritin és emelkedett sTIR vasterápiát indokol. A terhesség utolsó trimeszterében a csontvelő – vashiány nélkül is – hiperregeneratív. Vaspótlás szükségtelen.

A vasterápia hatékonyságának ellenőrzésére – szövődésmenyes vashiányos anaemiában – a Hb-tartalom mérése elégséges. A normalizálódás 1–3 hónap után következik be. Krónikus gyulladásos és tumoros betegségeket kísérő vashiány korai szakában az eredmény megítélésére a CHR és %HYPO, valamint az sTIR vizsgálata alkalmas. E kórképekben a Hb humán rekombináns erythropoetin hatására normalizálódik, ha a vasellátottság megfelelő (ez a transzferrintelítettség és a szérumferritin méréssel igazolható).

Holländer Erzsébet dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Az integronok és transzpozonok szerepe a rezisztencia és virulencia evolúciójában. Rowe-Magnus, D. A., Davies, J., Mazel, D. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2002, 164, 166-168.

Mára egyértelművé vált, hogy a bakteriális adaptáció – akár metabolikus, akár virulencia, akár rezisztencia vonatkozásában – döntően exogén gének felvételével történt. Ezen exogén géneket ún. mobil elemek – fágok, plazmidok, transzpozonok – szállították.

A virulenciafaktorok megszerzésére, avagy a metabolikus kapacitás bővítésére akár évmilliók állhattak rendelkezésre, míg az antibiotikum-rezisztencia kialakulása az elmúlt 50

évben történt, csaknem párhuzamosan folyt egy-egy új antibiotikum bevezetésével. 1983-ban *Hughes és Datta* megvizsgálta az ún. Murray-gyűjteményt, melyben az antibiotikum-éra előtti időkben, 1917 óta izolált törzsek voltak. Egyetlen rezisztens törzset sem találtak, viszont számos törzs hordozott olyan plazmidot, melyek analógok voltak (azonos incompatibilitási csoportba tartoztak) a ma ismert rezisztenciaplazmidokkal. A hihetetlenül gyors adaptációt az antibiotikumokhoz a 80-as évek végén (1989–1990) felismert *integronok* magyarázhatják.

A plazmidokban gyakran előforduló integronok (már) nem mobil elemek, olyan DNS-szekvenciák, melyek egy integráz enzimet kódolnak, tartalmaznak egy promotort és egy kapcsolódási (rekombinációs) helyet (*attC*). Így ezek szerkezete: gén-*attC*, s ezeket génkazettáknak nevezik. Miután közvetlenül az integron promotere után kapcsolódnak, azonnal funkcionáló génekké konvertálódnak. Az integronhoz kapcsolt génkazetták száma rendszerint nem haladja meg az ötöt, ez a DNS-terjedelem még alkalmas a plazmidtranszferre. Így érthető, hogy az R-plazmidok mérete nem haladja meg a 150 kilobázist.

Miután számos integront azonosítottak, lehetőség nyílt szekvencia-homologitásuk felmérésére. Kiderült, hogy közöttük a DNS-homológia csak 45–58%-os. Ez pedig jelentős divergálódásukra utal, más szóval sokkal ősebb elemek, mint az antibiotikum-éra 50 esztendeje. Ez vezetett azon vizsgálatokhoz, melyek analóg génkazetták szerkezetét keresték. Az első a *Vibrio cholerae*-ben találták meg, ez azonban hatalmas, 126 kilobázis, és legalább 179 génkazettát tartalmaz. Ezért elnevezték *superintegronnak*, vagy tréfásan „big brother”-nek. A hordozott gének eredete és funkciója jórészt ismeretlen, bár a kevés ismert gén a virulencia szolgálatában áll (pl. hőstabil enterotoxin vagy járulékos adhezin kódolása). Később számos baktériumcsaládban megtalálták a *superintegronokat*, és divergenciájuk ősiségükre utal.

Visszatérve az antibiotikum-rezisztencia problematikájára, jogosan felvetődik az a kérdés, honnan erednek a rezisztenciagének? Számos esetben igazolódott az a feltevés, hogy antibiotikum-termelő mikrobákból, melyek ezeket a géneket „önvédelemből” hordozzák. Az *Enterococcus faecalis*

vancomycinrezisztencia géncsoportjának VanA,B proteinjai pl. szoros kapcsolatban vannak a glikopeptidet termelő *Streptomyces toyocaensis* és az *Amycolatopsis orientalis* dipeptidligázai-val, melyek ezekben a speciosekben a vancomycinrezisztenciáért felelősek. Az aminoglycosid-rezisztenciáért felelős acetiltransferáz, vagy akár a béta-laktamáz gének számos baktériumban (*Serratia*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Vibrio*, *Streptomyces*, *Xanthomonasm*, *Mycobacterium*) jelen vannak.

Kétyi Iván dr.

Mycobacterium haemophilum okozta tibiafejtuberkulózis AIDS-betegben. Gruschke, A., Enzensberger, R., Brade, V. (Inst. für Medizinische Mikrobiologie, Zentrum der Hygiene, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt A.M. Németország): Dtsch. Med. Wschr., 200, 127, 1947-1950.

Immunszupprimált betegekben több oportunisták kórokozó, így a nem tuberculosus *Mycobacterium* is válhat ki osteomyelitist. A kazuisztika arra hívja fel a figyelmet, hogy a kórokozót csak speciális laboratóriumi módszerrel sikerül azonosítani.

Az 53 éves férfi HIV-infekciója pneumocystis carinii-pneumonia alkalmával derült ki, amit különböző gyógyszerekkel kezeltek. Felvétele előtt mintegy hat héttel spontán jelentkezett, perzisztáló fájdalmas duzzanatot észlelt jobb térdízületében. A jobb tibia fejtől mediálisan 34 cm-es fluktuáló, fájdalmas duzzanat volt észlelhető. Klinikailag nem vetődött fel izzadásmány gyanúja, hiszen a végtag keringése, motorikája és szenzibilitása zavartalan volt. Az inguinalis nyirokcsomók tapintása normális, fájdalom nélkül.

Laboratóriumi leletei közül a CRP 1,92 mg/dl, hgb. kissé csökkent, a CD4-koncentráció 90/μl, CD4/CD8 arány 0,42. Tine-próba negatív (aktív tbc esetében gyakori a negatív tuberkulinpróba). Már a röntgenfelvételen és MR-vizsgálat során is kiderült a medialis tibiafejtuberkulózis a szomszédos lágyrészek reakciójával. Szcintigráfiai vizsgálattal ugyanitt telódési többlet látszott a folyamatnak nemcsak a kezdeti, hanem késői fázisában is, ami alátámasztotta az osteomyelitist diagnózist.

Azonnali levofloxinterápia után néhány nappal a tályog üregét kika-

parták és kiöbltették, majd tobramycingolyócskákát helyezték be. Hisztológiailag az elváltozás granulomatos osteomyelitist felelt meg; bakteriológiailag saválló pálcikákat találtak, amit később sem Auramin-, sem pedig Ziehl-Neelsen-festéssel nem tudtak igazolni. A *Mycobacterium* kultúrák 8 hónapos tenyésztés után is sterilek maradtak. Mivel osteomyelitist tuberculosa megalapozottnak tűnt, tuberculostaticus terápiát kezdtek (isonicid, ethambutol, pyrazinamid és streptomycin), aminek következtében a seb begyógyult, de két hét múlva hasonló elváltozásokkal recidíva lépett fel. A műtét során eltávolított törmelék bakteriológiai vizsgálata most már pozitívnek bizonyult, mivel radioaktív Bactec® folyadék-médiumban saválló pálcákat azonosítottak. Viszont a DNS-szonda vizsgálat (*Mycobacterium* r-RNS-hidridizáció) többek közt *M. tuberculosis* komplex, *M. kansasii* és *M. avium* komplex irányában, akárcsak a PCR-vizsgálat negatív volt. Ez indokolta a molekuláris elkváltozás vizsgálatát a 16-S-r-RNS-gén amplifikációjával, melynek során kiderült, hogy a *folymatot* *M. haemophilum* okozta. A kórokozó az eddig alkalmazott tuberculostaticus szerekre rezisztensnek bizonyult, de ennek ellenére adagjukat emelték (ethambutol 1600 mg/d, rifabutin 300 mg/d, clarithromycin 1 g/d), így azután az elváltozás két hét múlva teljesen begyógyult, és később sem újult ki.

M. haemophilum, mint különböző bőrfekélyek kórokozója, 1978 óta ismert, és mindeddig 90 esetet publikáltak, viszont HIV-infekcióban csak 2002 áprilisában hívták fel rá a figyelmet.

A kevés immunkompetens beteg javarésze gyermek, akikben a folyamatos abscedáló nyaki lymphadenitisekben nyilvánul meg. Ha a fertőzés disszeminált, sokszor teräpiarefrakter, így aztán halálos lefolyás is lehet. Kimutatásához különleges kultúrára van szükség, 30 °C hőmérséklettel, 10% CO₂-ot tartalmazó atmoszférában.

A diagnosztikus eltérésnek az lehetett az oka, hogy első alkalommal a vizsgálati anyag nem tartalmazott fertőzött granulomákat.

Immunszupprimált egerekben hatásosnak bizonyult a rifabutin-clarithromycin kombináció, ami végeredményben a jelenlegi esetben is hatásos volt.

Bán András dr.

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető, s szabaddá teszi azokat, akik szeretik.”

Santayana

„Idézetlenségi index”

T. Szerkesztőség! A csernobili reaktorbal-
eset egészségügyi kihatásait elemző
1996-os munkám hazai szerző részé-
ről a közelmúltban tapasztalt figyel-
men kívül hagyása szakmai kérdése-
ket taglaló, a T. Szerkesztőséghez írt
levél megfogalmazására készített (3).

Legyen szabad most a kérdéssel
kapcsolatos, nem annyira szigorúan
szakmai gondolataimat is megosztanom
az Orvosi Hetilap olvasóival.

Több évtizedes publikációs múlt-
tam tapasztalatai alapján „büszkén”
állíthatom, hogy a legkevésbé idézett
– többé-kevésbé rendszeresen publi-
káló – magyar hematológusok közé
tartozom. „Idézetlenségi indexem” fi-
gyelmet érdemel (4). A vélt okokat itt
nem kívánom részletesen elemezni,
ugyanakkor fontosnak tartom az elő-
ző mondatomban még idézőjelben
szereplő, sokakat talán az első pillan-
atra mosolyra készítő fogalom, az
idézetlenségi index meghatározását.

Egy – valamely témában egyszer
már valamikor publikáló – szerző az
esetek többségében a későbbiekben is
figyelemmel kíséri azt a kérdést, ami-
vel már foglalkozott. Hasonló témájú
magyar dolgozat megjelenése esetén
így óhatatlanul észreveszi, hogy hi-
vatkoznak-e korábbi munkájára,
megállapításaira, vagy nem. Az idé-
zettség helyett így jön létre az idézet-
lenség ténye, amennyiben nem idé-
zik munkáját. (Az ellenvetéseket már
előre hallva leszögezem: meggyőző-
désem, hogy egy nívós magyar lap-
ban valaha is publikált szerző meg-
tudja ítélni, hogy nem idézett mun-
kája jogosan vagy érdemtelenül ma-
radt ki egy adott szerző azonos témá-
jú újabb dolgozatából. *Ha érdemtelenül
maradt ki, megteremtődött az idézet-
lenségi index alapja!*)

*Mitől függ az idézetlenségi index nagy-
sága?* A nem idézett szerző korábbi té-
maválasztásának időtálló (nem csupán
egyszeri, átmeneti) érdekességétől, az-
az tartós aktualitásától, amit bizonyít,
hogy újra írtak a témában. Füg-
g ugyanakkor a szerző szorgalmától, hi-
szen az irodalom szisztematikusan köve-
tése nyújt csupán lehetőséget arra,
hogy nem idézett voltunkat felismer-
jünk. Füg- függ továbbá annak a folyóirat-
nak a szerkesztőségi, elsősorban lektori
munkájától, amiben az újabb cikk –
az elvárható, de mégis elmaradt hivat-
kozással – megjelent. Minél nívósabb
egy folyóirat, az idézetlenség annál
nagyobb „értékű”. Egy magára valamit
is adó magyar orvosi folyóirat ugyanis
elvárja lektoraitól, hogy vegyék figye-
lembe azt is, vajon kellő méltánylás-
ban részesülnek-e a magyar szerzők
korábbi hasonló témájú munkái? Még
akkor is, ha törekednünk kell arra,
hogy csak a legfontosabb irodalmi hi-
vatkozások szerepeljenek egy-egy
közleményben. Az „Ismerjük meg a
hazai irodalmat” vissza-visszaköszönő
jelzései is azt mutatják, hogy az idé-
zettség kérdése részben megoldatlan.
Egy szerző irodalmi felkészültsége, tá-
jékozottsága nagyban függ attól, hogy
milyen forrásokból, milyen módsze-
rekkel szerzi be adatait egy-egy dolgo-
zat összeállításakor. Az idézettség kér-
dése tehát már a felkészülés, tájékozó-
dás során eldőlhethet. A várható lektor
személye (!) is minden bizonnyal nem
egy esetben motiváló tényező lehet az
irodalomjegyzék összeállításakor, a
„magasabb szintű” egészségügyi intéz-
ményben dolgozók munkásságának
méltatása – részben az előbbi gondo-
lattal összefüggésben is – ugyancsak.
Valahol tehát publikációs morálunk is
befolyásolja az *idézetlenségi index* alakul-
lását, ami végül is nem más, mint az *el-
várható, de valami ok miatt mégis elma-*

radt hivatkozások következetesen alkal-
mazott azonos szempontok szerinti
matematikai összegzése.

Ha létezik *idézetlenségi index* (s ennek
létezését ma már senki nem tagadja,
ezért, bizonyítására szolgáló irodalmi
hivatkozásoktól legyen szabad elte-
kintennem!), aminek ugyanúgy lehet-
nek és vannak is szubjektív meghatá-
rozó momentumai, kell létezzen az
idézetlenségi index fogalma is, a maga
ugyancsak szubjektívumokkal is tar-
kított objektív valóságában! *Az idézet-
lenségi és az idézetlenségi index együttese* mi-
nősíti igazából a magyar folyóiratok-
ban magyar nyelven publikáló ma-
gyar szerző aktivitását. (A két index
együttese természetesen nem azonos
egy szerző teljes publikációs listájá-
val, még csak nem is arányos azzal,
hiszen mindannyian tudjuk, hogy
nem minden munkánk érdemi meg-
azt a megtiszteltetést, hogy későbbi
szerzők hivatkozzanak rá...)

A kérdéssel kapcsolatos egyéb
gondolatokkal foglalkozó néhány –
az utóbbi időben megjelent – írásos
megjegyzésemre szeretném végezetül
felhívni az érdeklődő olvasók figye-
lém, bízva abban, hogy a magyar fo-
lyóiratokban, magyar nyelven publi-
káló magyar szerzők mindegyike az
idézettség tekintetében is előbb-
utóbb meg fogja kapni az őt megille-
tő szakmai elismerést (1, 2).

IRODALOM: 1. *Jakó J.:* „Gondolatok a
könyvtárban” (avagy, miért csökken a Ma-
gyar Belorvosi Archívum szerkesztőségé-
hez beküldött kéziratok száma?). *Magyar
Belorv. Arch., 1998, 51, 152-153.* – 2. *Jakó
J.:* Változó orvosi könyvtárak, megvál-
tozott olvasói szokások, igények és elvárá-
sok. *Orvosi Könyvtáros, 2001, 35, 25-27.*
– 3. *Jakó J.:* Levél a Szerkesztőhöz. *Orv.
Hetil., 2003, 144, 589.* – 4. MHTT Híradó,
2001, április.

Jakó János dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket
elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe.
A híreket, pályázati hirdetményeket a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

Meghívó

Idős betegek ellátásának perioperatív kérdései témakörben

anesthesiologus és intenzívterápiás (szak)orvosok, családorvosok, gyermekorvosok, sebészek, PhD. hallgatók és szakasszisztensek részére

A tanfolyam ideje:

2003. április 15. 9⁰⁰–17⁰⁰ óra

Helye: Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika, Tanterem (1082 Budapest, Üllői út 78.)

A tanfolyam szervezője: Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Sebészeti Klinika
Dr. Darvas Katalin egyetemi tanár

Program:

09⁰⁰–09⁴⁵ Regisztráció

09⁴⁵–10⁰⁰ Megnyitó: Dr. Darvas Katalin

10⁰⁰–10⁴⁵ Dr. Imre Sándor: Az öregezés folyamatának életteni és kóreléleti alapja

10⁴⁵–11¹⁵ Dr. Kalász Huba: Farmakodinámiai és farmakokinetikai változások idős korban

11¹⁵–12⁰⁰ Dr. Darvas Katalin: Idős betegek műtéti érzéstelenítése

12⁰⁰–12³⁰ Dr. Janecskó Mária: Kardiológiai sajátosságok az idős korban

12³⁰–13⁰⁰ Ebédszünet

13⁰⁰–13⁴⁵ Dr. Péntes István: Légzésterápia az idős korban

13⁴⁵–14³⁰ Dr. Vimpláti László: Posztoperatív sajátosságok az idős korban

14³⁰–15¹⁵ Dr. Harsányi László: Perioperatív mesterséges táplálás az idős korban

15¹⁵–16⁰⁰ Dr. Iván László: A rendszeres szemléletű geriátria – panaszok és tünetek az idős korban

16⁰⁰ Tesztvizsga

Zárás: Dr. Darvas Katalin

A tanfolyam díja: 2000 Ft

Kredipont: tesztvizsgával 16, asszisztenseknek 8, PhD hallgatóknak 0 (két egy napos tanfolyam 1 pont)

A Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata

2003. április 11-én (pénteken) rendezti meg XLVI. Onkológiai Továbbképző Tudományos Ülését

Helyszín: Nyíregyháza Luther Márton Kollégium (Iskola utca 2.)

Téma: Vastag és végbélrák – Az ülés hivatalos elismerés alapján pontszerző és továbbképzésnek minősül. Részvételi díj nincs, minden érdeklődő szívesen látunk.

IV. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság

Időpont: 2003. április 11.

Helyszín: Hotel Lidó és Squash Centrum (1031 Budapest, Nánási út 67.)

A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2003-ban hagyományosan áprilisban rendezti meg a IV. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot, a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben.

Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben is, a tavalyihoz hasonlóan egy naposra tervezük a versenyt, így reméljük, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozik. Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. Ebédidőben helyet kap a tudomány is.

A napot ünnepélyes díjátadás zárja. A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.

Nevezési díj: 5000 Ft/fő

Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.

A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.

Érdeklődés és jelentkezés:

Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda

Tel: 374-7030, Fax: 312-1582

E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Pályázati felhívás

A Kéri Pharma Kft. (4032 Debrecen, Bartha B. u. 7.) pályázatot hirdet oktató, gyógyító, kutató munkát végző orvosok és gyógyszerészek részére.

A pályázat célja: a szakemberek tudományos munkájának, továbbképzésének, az oktatásnak, gyógyításnak, kutatásnak, a minőségi betegellátásnak, a népegészségügyi programnak a támogatása

A pályázat tárgya:

– hazai és külföldi kongresszusi részvétel

– eszközök, berendezések beszerzése

– irodalmak, szakmai segédanyagok elérése

– betegellátási projektek támogatása

– minőségi betegellátást szolgáló egyéb tevékenység támogatása

Feltételek:

– szakmai önéletrajz

– a pályázat indoklása

– magyar állampolgárság

Elbírálás minden hónap utolsó hetében, bizottság végzi, melynek eredményéről a pályázó 30 napon belül értesítést kap. Az anyagokat bizalmasan kezeljük, nem küldjük vissza és elbírálás után nem őrizzük meg.

Határidő: 2003. december 31-ig folyamatos
Beküldési cím: Dr. Nagy Mária orvos-marketing igazgató, Kéri Pharma Kft. 4012 Debrecen, Pf. 10.

Meghívó

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK) következő közös programját 2003. április 7-én (hétfőn) 14⁰⁰ órai kezdettel tartja.

Dr. Hodinka László: Nemzetközi ajánlások a biológiai terápiák alkalmazásához gyulladásos ízületi betegségekben

Prof. Dr. Gömör Béla: Hazai tapasztalatok reumatoid arthritis infliximab kezelésével

Dr. Géher Pál: A spondylarthritis ankylopoetica biológiai terápiájának nemzetközi tapasztalatai

Dr. Koó Éva: A biológiai terápia eredményessége arthritis psoriatica kezelésében

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Meghívó

A Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság szervezésében kerül megrendezésre a társaság II. Konferenciája Sopronban 2003. szeptember 25–27. között.

Címe: Ocidatív Stressz

A konferencia társszervezői:

– Magyar Arteriosclerosis Társaság,

– Magyar Elhízáselleni Társaság,

– Magyar Sportorvosi Társaság,

– Magyar Táplálkozástudományi Társaság

A konferencia fő témái:

– Táplálkozás és az oxidatív stressz

– Funkcionális élelmiszerek és az oxidatív stressz

– Táplálkozás és antioxidánsok

– Táplálkozás, fizikai aktivitás, sport és oxidatív stressz

– Táplálkozás, betegségek, szabad gyökök

– Gyógynövények és táplálkozás

A konferencia színhelye: Hotel Lóvér (9400 Sopron, Várisi út 1.)

Szeretettel várjuk jelentkezését!

Második körlevelünket csak azoknak küldjük el, akik jelezték részvételi szándékukat. Szálláslehetőségek több kategóriában állnak majd rendelkezésre.

Postai cím: Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika (1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.) vagy e-mail: feher@bel2.sote.hu telefon: (06-1) 317-4548

Meghívó

az **Uzsoki utcai Kórház** következő tudományos ülése, *Klinikopathologiai Konferenciájára*

Időpont: 2003. április 9. (szerda) 14⁰⁰ óra
Helyszín: a kórház kultúrterme (a faházban)

Üléselnök: *Dr. Hangody László* osztályvezető főorvos, az MTA doktora

Program

State-of-Art előadás:

Prof. *Dr. Magyar Éva* egyetemi tanár (Országos Gyógyintézeti Központ, Pathologia): Epithelialis ovarium tumorkok

Esetek bemutatása:

H. I. 72 éves férfi

Felvétele:

2002. 12. 04. – Urológiai osztály

2002. 12. 24. – Intenzív osztály

Halál időpontja: 2003. 01. 03.

Klinikai diagnózis: Embolia pulm.

Fibrillatio auricularis. ISZB., Card.

decomp. NYHA II–III., Ulcus ventriculi., St.p. castratio l.s. pp. orchidopididymitis ac. l.s., St.p. TUR. Insuff. cardioresp.

Klinikus referens:

Urológia – *Dr. Tóth Zoltán*

Intenzív Osztály – *Dr. Nyitrai Éva*

Boncolva: 2003. 01. 06.

Boncjegyzőkönyvi szám: 2/2003.

Pathologus referens: *Dr. Laskai Gábor*

K. L. 78 éves nő

Felvétele: 2002. 10. 22. II. Belgyógyászati Osztály

Halál időpontja: 2002. 11. 18.

Klinikai diagnózis: Ismeretlen eredetű láz

ISZB. St.p. inf. myocardii., DCM.

Card. decomp., Hypertonia., Fibrill.

auric. cordis., Varicositas crurium I. u.,

Ulcus crurium I. u.

Klinikus referens: *Dr. Bartos István*

Boncolva: 2002. 11. 21.

Boncjegyzőkönyvi szám: 993/2002.

Pathologus referens: *Dr. Bajtai Attila*

A konferenciára kórházunk valamennyi munkatársát várjuk. A rezidensek megjelenése feltétlenül indokolt.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos-igazgatója *Neurológiai Osztályára orvosi állást* hirdet

Neurológiai szakképesítéssel rendelkező vagy szakvizsga előtt álló kolléga jelentkezését várjuk. Az osztály modern EEG és EMG készülékkel van felszerelve.

Jelentkezés: *Dr. Kiss Gábor* osztályvezető főorvosnál, tel: 369-5597

Belvárosi, patinás magánorvosok *rendelőbe, akupunktúra és homeopátia iránt érdeklődő szakorvosokat* keresünk, a Voll módszer elsajátítására és gyakorlására.

Érdeklődni lehet: *Keresztúriné Klátik Adrienn* főnővérnél, tel: 266-6050, 317-6253

Szeged Megyei Jogú Város Ifjúsági Szakorvosi Ellátás igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *gyermekszemészeti szakrendelésen*, valamint a *gyermek fül-orr-gége szakrendelésen* szakorvosi állás betöltésére.

Illetmény a Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Érdeklődni lehet:

Dr. Héger Károly igazgató főorvosnál, (6722 Szeged, Boldogasszony sgt. 15.) telefon: (06-20) 420-071

A **Magyarországi Zsidó Hitközségek Szövetsége Szeretetkórházának** orvos-igazgatója pályázatot hirdet Belgyógyászati Osztályán (gerontológiai profil) *belgyógyász szakorvos* (vagy közvetlen szakvizsga előtt álló kolléga) részére.

A pályázatokat a következő címre kérjük: MAZSIHISZ Szeretetkórház, *Dr. Deutsch Zsuzsanna* orvos igazgató (1145 Budapest, Amerikai út 53–55.) telefon: 251-9568

A **Magyarországi Zsidó Hitközségek Szövetsége Szeretetkórháza** ügyeleti munka ellátására *belgyógyász szakorvos* (vagy licence vizsgával rendelkező rezidens) jelentkezését várja. Érdeklődni lehet: *Dr. Deutsch Zsuzsanna* orvos igazgatónál, tel: 251-9568, és *Dr. Galambos Sándor* osztályvezető főorvosnál, tel: 251-3260

A **Heves Megyei Rendőr-főkapitányság** vezetője pályázatot hirdet Egészségügyi Osztályának *vezető orvosi*, valamint *gyógyító szakorvos* beosztásainak betöltésére.

Pályázati feltételek:

– orvostudományi egyetemi végzettség, általános orvosi diploma és a beosztásokhoz szükséges jogszabályban előírt szakképesítések (vezető orvosi beosztáshoz igazságügyi orvostani, gyógyító szakorvosi beosztáshoz általános orvostani vagy háziorvostani szakvizsga),

– büntetlen előélet, egészségügyi alkalmasság,

– magyar állampolgárság.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz,

– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,

– szakvizsga bizonyítvány, OONYI-ba vételt igazoló dokumentum,

– MOK tagaság igazolása,

– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról.

A vezető orvosi beosztás hivatásos, a gyógyító szakorvosi beosztás közalkalmazotti jogviszonnyal jár, az erre vonatkozó bérezési feltételekkel.

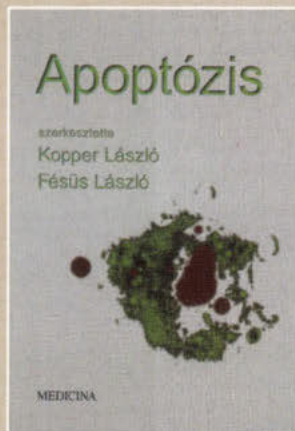
A pályázatot a Heves Megyei Rendőr-főkapitányság vezetőjéhez „saját kezű felbontásra” címezve a megjelenéstől számított egy hónapig lehet benyújtani (3300 Eger, Esterházy tér 2.).

Érdeklődés:

a HMRFK Személyügyi Szolgálat vezetőjénél, *Dr. Sipos Mihályné* r. alezredesnél, [tel: (06-36) 522-111/1186, (06-36) 522-156]

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszerek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig 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 információsükséglete 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



NeoRecormon[®]
epoetin beta

Buils blood
Buils strength
Buils hope



NeoRecormon[®]

epoetin beta

Tumoros anaemia optimális terápiája

builds hope

builds strength

builds blood

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 7948/41/2001

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.

2040 Budaörs, Edison u. 1.

Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860

E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

