

# ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

**144. évfolyam, 14. szám**

**2003. április 6.**

**560 Ft**

Cukorbetegek tablettás kezelése és a szív-, illetve érszövődmények:  
elméleti kérdés vagy klinikai tapasztalat? ..... 645

## ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Megtervezett extázis? ..... 653

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Hagyományos és fémprotézisek oesophago-gastrointestinalis alkalmazása ..... 657

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Emedastin szemcsepp hatása gyermekek heveny szezonális  
allergiás kötőhártya-gyulladására ..... 665

## HORUS

Magyar orvosok Bécsben: Rosenthal Móric, Grünfeld József, Spitzer Sándor ..... 669

Amerika egyik vezető sebésze: Gerster Árpád (1848–1923) ..... 671

## IN MEMORIAM

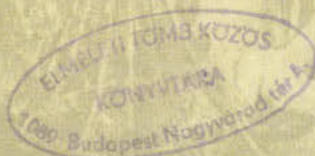
Dr. Strobl Ferenc (1902–1975) ..... 673

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

677

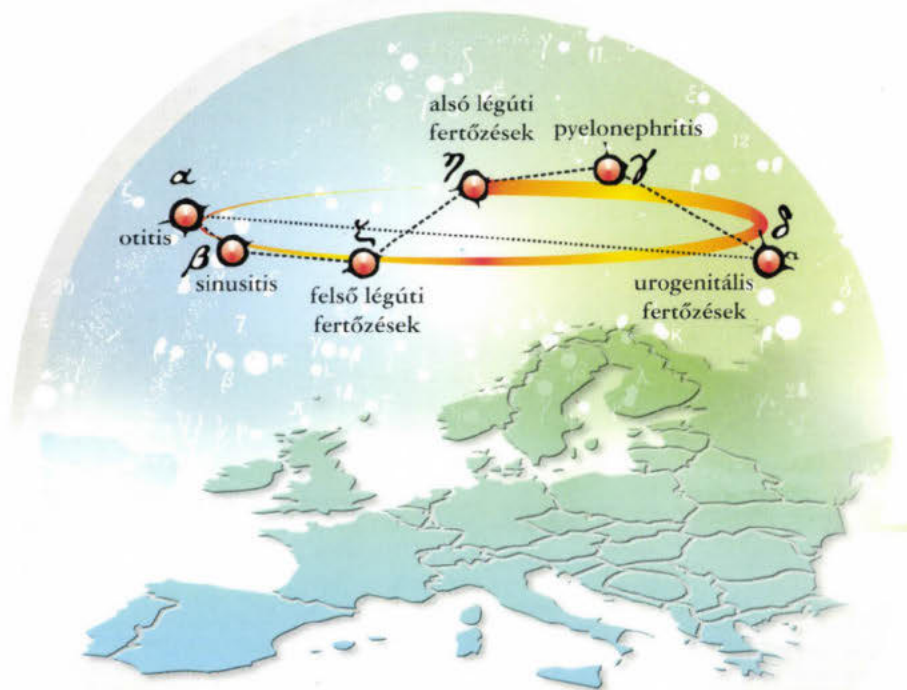
## HÍREK

686



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**





# Suprax<sup>®</sup>

*c e f i x i m* 200 mg filmtabletta — 100 mg/5 ml 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 14. szám – 2003. április 6.



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., Sótónyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), 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 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 14. szám – 2003. április 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

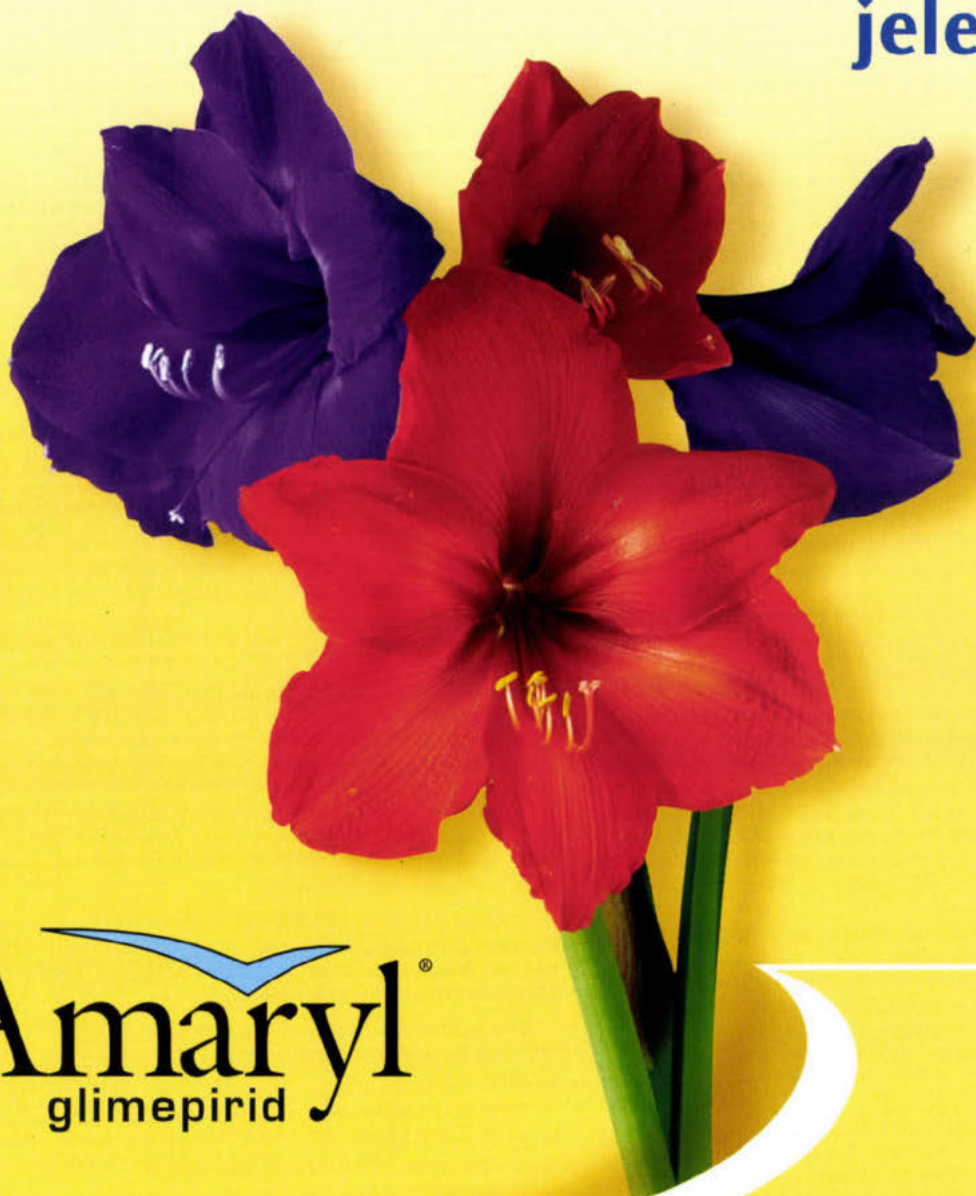
April 6., 2003. Volume 144. No. 14.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Cukorbetegség tablettás kezelése és a szív-, illetve érszövődmények: elméleti kérdés vagy klinikai tapasztalat? Pogátsa Gábor dr.	645	Oral antidiabetic treatment and cardiovascular complications: a theoretical question or a clinical evidence? Pogátsa, G.	645
<b>ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK</b>		<b>REVIEW ARTICLES</b>	
Megtervezett extázis? Bálint Gábor Sándor dr.	653	Premeditated Ecstasy? Bálint, G. S.	653
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>		<b>CLINICAL STUDIES</b>	
Hagyományos és fémprotézisek oesophago-gastrointestinalis alkalmazása Solt Jenő dr., Heiner Judit dr.	657	The oesophago-gastrointestinal application of traditional and metal prostheses Solt, J., Heiner, J.	657
<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
Emedastin szemcsepp hatása gyermekek heveny szezonális allergiás kötőhártya-gyulladására Endre László dr.	665	Effects of emedastine eyedrops on acute seasonal allergic conjunctivitis in children Endre, L.	665
<b>HORUS</b>		<b>HORUS</b>	
Magyar orvosok Bécsben: Rosenthal Móric, Grünfeld József, Spitzer Sándor Emed Alexander dr.	669	Hungarian doctors in Wien: Rosenthal, M., Grünfeld, J., Spitzer, S. Emed, A.	669
Amerika egyik vezető sebésze: Gerster Árpád dr. (1848–1923) Langer Róbert dr.	671	A leading surgeon in America: Árpád Gerster (1848–1923) Langer, R.	671
<b>IN MEMORIAM</b>		<b>IN MEMORIAM</b>	
Dr. Strobl Ferenc (1902–1975) Halász Bálint	673	Ferenc Strobl M.D. (1902–1975) Halász, B.	673
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>		<b>FROM THE LITERATURE</b>	
	677		677
<b>HÍREK</b>		<b>NEWS</b>	
	686		686
<b>PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK</b>		<b>OH-QUIZ</b>	
	687		687
<b>OH-QUIZ</b>			
	687		



# Az Amaryl<sup>®</sup> nem befolyásolja az ischaemiás prekondicionálás jelenségét<sup>1</sup>



**Amaryl<sup>®</sup>**  
glimepirid

**Irodalom:**

1. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning, a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999 mar;20(6):439-46.

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](mailto:hungary@aventis.com) • Web: [www.aventis.hu](http://www.aventis.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 útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok:** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségre küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségre. Az illusztrációkat (számítógéppel rajozlt 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. címdal; 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 címdaloldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidített 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 alcímet nem kap.

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál 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 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 kutatótt 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”) 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.

9. Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek. Az 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 útműtátsnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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



# Cukorbetegség tablettás kezelése és a szív-, illetve érszövődmények: elméleti kérdés vagy klinikai tapasztalat?

Pogátsa Gábor dr.

Fővárosi Szent János Kórház, Kardiológiai Szakrendelés (osztályvezető: Jánosi András dr.)  
Károlyi Sándor Kórház, Diabetes Szakrendelés, Budapest (osztályvezető: Cseh Károly dr.)

Ma már nemcsak kutatási eredmények, hanem nagy népességet felölelő vizsgálatok is igazolják, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében alkalmazott per os antidiabeticumok szív- és érrendszeri mellékhatásai nagyon különbözőek. A szénhidrátfelszívódást lassító és a szöveti inzulinrezisztenciát csökkentő vegyületek mérséklék a szív- és érszövődmények kialakulását szénhidrátanyagcsere-zavarban. Közülük csak a thiazolidindionok folyadékviszatartó hatása int óvatosságra szívgyengeségben. Az inzulinválasztást serkentő vegyületek közül a repaglinid, a glibenclamid és a glipizid nemcsak a hasnyálmirigy béta sejtjeiben, hanem az érsimaizomzatban és a szívizomsejtek mitochondriumaiban is erőteljesen bénítják az ATP-érzékeny káliumcsatornákat, és ezáltal csökkentik az értágulást. A glibenclamid gátolja a „preconditioning” jelenséget is. Fontos tehát, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a szív- és érmellékhatásokat figyelembe véve, mindig egyénre szabva, differenciáltan válasszuk meg az antidiabeticus kezelést. Késői sulphonylurea-rezisztencia kialakulásakor és/vagy súlyos ischaemiás elváltozások esetén pedig inzulinra kell áttérni a további szív- és érszövődmények elkerülése érdekében.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú cukorbetegség, antidiabeticus kezelés, szív- és érszövődmények, ATP-érzékeny káliumcsatorna bénítás, ischaemiás preconditioning

## Oral antidiabetic treatment and cardiovascular complications: a theoretical question or a clinical evidence?

Theoretical and experimental research data as well as human epidemiological studies on large populations suggest a great difference in influencing cardiovascular processes and alterations among the oral antidiabetic drugs used in the treatment of type II diabetes mellitus. Drugs delaying or inhibiting carbohydrate absorption as well as insulin sensitizers have an unambiguous reducing effect on diabetic cardiovascular complications. Only fluid retention needs precaution during the treatment with thiazolidinedions in patients suffering from heart disease. Among insulin secretizers repaglinid, glibenclamid and glipizide have an ATP-sensitive potassium channel inhibiting effect in the vascular smooth muscle cells, too, reducing hereby vasodilation. Glibenclamide also inhibits ischaemic preconditioning. Therefore, the antidiabetic drug of choice can be decisive in diabetic patients suffering from ischaemic heart diseases or peripheral obliterative disorders. In the case of secondary sulphonylurea resistance and/or severe ischaemic alterations insulin treatment becomes necessary to avoid further cardiovascular complications.

**Key words:** type II diabetes mellitus, antidiabetic treatment, cardiovascular complications, ATP-sensitive potassium channel blockage, ischaemic preconditioning

A múlt század közepén döbrentek rá a diabetológusok, hogy betegek már nem fertőzésekben vagy kórházban, hanem szív- vagy érszövődményekben halnak meg. Néhány évtizeddel később pedig a kardiológusok figyeltek fel, hogy betegek közül sokan szenvednek 2-es típusú cukorbetegségben. A tényeken alapuló orvostudományi szabályai szerint, nagy népességet felölelő vizsgálatok indultak a szénhidrátanyagcsere-zavar és a szív- illetve érbetegségek összefüggésének felderítésére.

## A kórélettani és népességi vizsgálatok eredményei

A vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyították, hogy az érlemezésedés gyakrabban, korábban és súlyosabb formában jelentkezik szénhidrátanyagcse-

re-zavarban. Kimutatták, hogy nemcsak kifejezett 2-es típusú cukorbetegségben, hanem már az azt megelőző szénhidrátanyagcsere-zavarban is, mintegy két és félszer gyakoribb a koszorúér-betegség okozta halálozás (9), sőt a szélütés is jelentősen gyakrabban fordul elő (8), mint az egészséges anyagcseréjű lakosságban. *Yamasaki és munkatársai* pedig a nyaki erek „duplex scan” vizsgálatokor megfigyelték, hogy azokban a huszas éveikben levő egyéneknél, akiknél a vércukorszint étkezést követően 7,5 mmol/l köré emelkedik, az intima-media mintegy kétszer vastagabb, mint az egészséges anyagcseréjű egyéneknél (48).

*Haller* szerint, a vércukor- és vérlipidszint étkezést követő, átmeneti emelkedése nemcsak szénhidrátanyagcsere-zavarban, hanem egészségesekben is fokozza az érlemezésedési folyamatokat az erek endothelisejtjeiben (15). A vércukor-emelkedés ugyanis adhéziós molekulák képződését idézi elő az endothel felszínén, amelyekben a lipidszintemelkedés – a nitrogén-oxid-anyagcsere romlása, az endothelin-anyagcsere fokozódása és az áteresztőképesség növekedése következtében – zsírok lerakódását segíti

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.



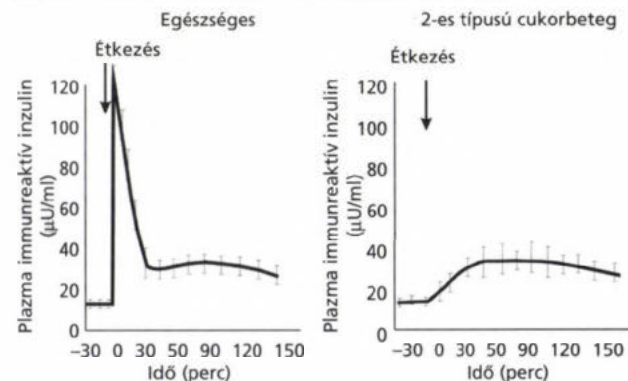
elő. E folyamatok részleteinek kísérletes tisztázása közben bebizonyosodott, hogy az érlemezés az érsérülés helyrehozására elinduló, de sikertelen, többlépcsős, gyulladási folyamat végeredménye (13, 35). Az érrendszeri béleli endothel ugyanis gyakran sérül a véráramlás okozta súrlódás és az elágazásokban kialakuló vérörvények hatására. A sérülések védekező gyulladási folyamatokat indítanak el. Amennyiben a sérülés az endothelben zajló gyulladási folyamat hatására nem gyógyul be, vagy akár csak átmenetileg emelkedett a vércukorszint, akkor a felhalmozódó citokinek, illetve adhéziós molekulák további monocytákat és T-lymphocytákat tapasztalnak egymáshoz és az érfa felszínére, amelyek mitogén anyagokat választanak ki. A mitogén anyagok átjutnak az érsimaizomzatba is, így a gyulladási folyamat ide is áttérjed. A mitogenesis közben oxidált LDL-molekulák jutnak a monocytákba, és azokat macrophagokká, majd habsejteké alakítják. A habsejtek a subendothelialis térbe jutnak, felhalmozódnak és zsírcsíkokat képeznek. Amennyiben az érsérülés gyógyulása ekkor sem következik be, úgy a zsírcsíkok felhalmozódása lipidmagot alkot, amelyre az érsimaizomsejtek extracelluláris mátrixképző tevékenysége fibrosus sapkát von. Ez a képződmény az érlemezéses plak. Már átmeneti vércukor-emelkedés hatására is felgyorsulnak a gyulladási folyamatok, elsősorban az oxidatív stressz és a glikáció fokozódása következtében. Ezért jelentkezik szénhidrátanyagcsere-zavarban korábban, gyakrabban és súlyosabb formában az érlemezés.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer is részt vesz a gyulladási folyamatokban. Károsan befolyásolja azokat, mivel az angiotenzin II tovább fokozza a citokinek és a szöveti tényezők termelődését és hatékonyságát, vagyis az érlemezéses folyamatát. Ez a káros folyamat az angiotenzin-konvertáló enzimet, illetve az angiotenzin<sub>1</sub>-receptort bénító vegyületekkel gátolható. Ez a hatásuk vérnyomáscsökkentő tulajdonságuktól javarészt független, közvetlen érlemezéses, illetve szív- és érelváltozást mérséklő hatás. Az angiotenzin konvertáló enzimet, illetve az angiotenzin<sub>1</sub>-receptort bénító vegyületek a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását is késleltetik (12), mivel gyulladást csökkentő hatásuk az inzulin-elválasztás károsodását elősegítő gyulladási folyamatokban is érvényesül (36).

Érlemezésesdtől még mentes esetekben is zavart lehet a szív vérellátása cukorbetegségben. *Nietenberg* munkacsoportja (27) coronarographia során épek talált koszorúérbe acetylcholinot fecskendezve szénhidrátanyagcsere-zavarban érzékületet, egészséges anyagcserejű egyénekben értágulatot észlelt. Mások megfigyelték, hogy a coronarographiát követő tíz éven belül lényegesen romlott a koszorúér-szűkülettel válaszoló betegek életkilátása, mintegy 30%-uk meghalt. Az értágulattal válaszolóknál viszont nem észlelték számottevő halálozást. Szoros összefüggést találtak továbbá az inzulinrezisztencia fokozódása és a koszorúér-rezerv csökkenése között (39). Az ereknek ezeket az eltéréseit nevezzük „endothel dysfunctió”-nak. Szénhidrátanyagcsere-zavarban nemcsak a kollagén-glikáció, hanem az endothel diszfunkció okozta vérellátá-

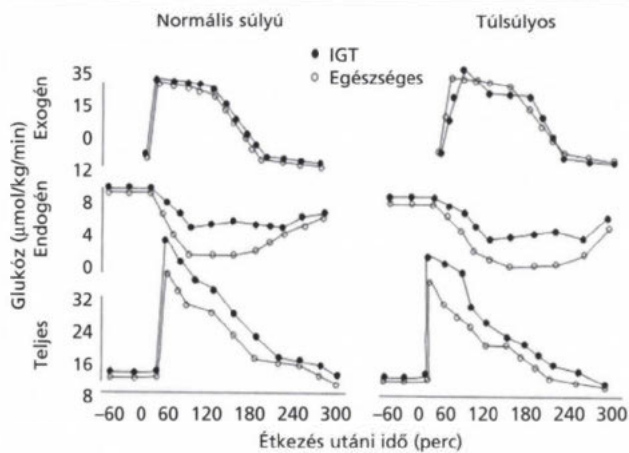
si zavar is előidézi a bal kamrafal tágulékonyságának csökkenését diastolében, és ezáltal a kamrába áramló vér sebességének és mennyiségének mérséklődését a diastole elején (34). *Haffner* (13) és *Ross* (35) hívta a figyelmet arra a tényre, hogy az endothel-diszfunkció kialakulásában ugyancsak a gyulladási folyamatok játszanak központi szerepet.

Cukorbetegség tablettás kezelése során esetleg fellépő szív- és érrendszeri szövődmények megelőzése érdekében arra is fel kell hívni a figyelmet, hogy a 2-es típusú cukorbetegség, illetve az azt megelőző szénhidrátanyagcsere-zavar nem önálló kórkép, hanem az inzulinrezisztencia fennállásából eredő anyagcsere-tünetegyüttes („metabolicus syndroma”) része. Előfordul azonban, hogy a tünetegyüttesben nem fejlődik ki a szénhidrátanyagcsere-zavar. *Weyer* munkacsoportja (45) mutatta ki először, hogy szénhidrátanyagcsere-zavar csak akkor alakul ki, ha a szövetek inzulin iránti érzékenységének csökkenése mellett a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulin-elválasztása is zavart. *Haffner* szerint az inzulinrezisztencia és az inzulin-elválasztási zavar együttes fellépése mintegy 70%-ban idézi elő a 2-es típusú cukorbetegség és az azt megelőző szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulását (14). Ezekben az állapotokban az inzulin-elválasztás zavara abban áll, hogy a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek kóros működése következtében elmarad az étkezést követő, fokozott inzulin-kiválasztás egészségesekben észlelhető kezdeti csúcsa (1. ábra), következésképpen nem jut hirtelen, nagy adag inzulin (ún. bolus) a vena portae rendszerbe (44). Így nem csökken le a máj glukózeledése, amely éhomi állapotban mindig emelkedett. A táplálékkal felvett szénhidrátok ugyanolyan fokú vércukor-emelkedést idéznek elő az egészséges, mint a zavart szénhidrát-anyagcserejű egyénekben. Tehát az étkezés utáni vércukor-emelkedés mértékét az szabja meg, hogy mennyire csökken táplálékfelvételtkor a máj cukorleadása. Egészséges egyénekben az inzulin bolus hatására hirtelen csökken étkezéskor a máj cukorleadása, így az étkezést követő vércukoremelkedés csak kismértékű lesz. Anyagcsere-zavarban azonban elmarad az étkezés alatt fellépő, kezdeti, inzulin-kiválasztási csúcs, mivel nem jut hirtelen nagy



1. ábra: Az étkezést követő inzulin-elválasztás károsodásának következményei a szénhidrátanyagcsere-zavar különböző időszakaiban



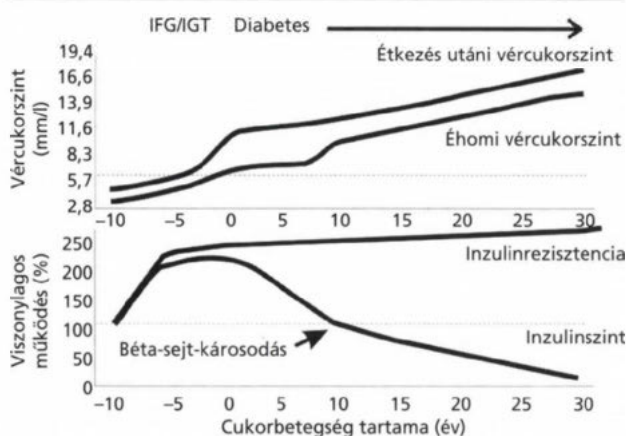


**2. ábra:** A máj endogén glukózleadásának és az exogén glukózbevitel szerepe az étkezést követő vércukor-emelkedés mértékében  
IGT = csökkent glukóztolerancia

mennyiségű inzulint a vena portae rendszerbe. Így a máj glukózleadása nem csökken, és az étkezés utáni vércukor-emelkedés kifejezett lesz (2. ábra) (23).

A 2-es típusú cukorbetegség progresszív folyamat. Kialakulása során a szénhidrátanyagcsere-zavar addig marad rejtve, ameddig a szövetek inzulint iránti érzékenysége csökkenését a hasnyálmirigy inzulinválasztása képes ellensúlyozni.

Amikor az inzulinválasztás zavara következtében ez a mechanizmus is zavart szenved, először az étkezés utáni, majd az éhomi vércukorszint is emelkedni kezd, és kialakul az „impaired fasting glucose” (IFG) és az „impaired glucose tolerance” (IGT) állapot, majd a klinikailag manifeszt 2-es típusú cukorbetegség. A folyamat nem áll meg. Az inzulinválasztás zavara egyre kifejezettebbé válik, majd bekövetkezik az inzulinválasztás teljes leállása, és az anyagcsere egyensúlya csak kívülről bevitt inzulinnal biztosítható (3. ábra). Az IFG/IGT állapotot lehet reverzibilis. Mintegy negyede idővel ismét egészségesé válik. Másik negyede megmarad ebben az állapotban. Csupán a feléből alakul ki 2-es típusú cukorbetegség (24).



**3. ábra:** A lappangó szénhidrátanyagcsere-zavar, majd a 2-es típusú cukorbetegség kifejlődésének folyamata

## Antidiabeticus kezelés és a szív-, illetve érszövődmények

Gyógyszeres kezelés válik szükségessé, ha a rendszeres fizikai tevékenység, testsúlyrendezés, az étkezési előírások betartása nem vezet néhány hét vagy hónap alatt a szénhidrátanyagcsere-zavar rendeződéséhez, vagyis az étkezés után másfél-két órával mért vércukorérték 7,5 mmol/l köré, az éhomi vércukorérték 6,0 mmol/l fölé emelkedik (5).

Inzulinkiválasztást serkentő vegyületet kell adnunk (1. táblázat) a 2-es típusú cukorbeteg mintegy 16%-át kitevő, zömmel sovány egyéneknek, akiknél inzulinrezisztencia nem áll fenn, hanem csak az inzulinválasztásuk károsodott (14). A 2-es típusú cukorbeteg mintegy 84%-át kitevő, inzulinrezisztens, zömmel túlsúlyos betegek esetében viszont az *acarbose* az első választandó szer, mivel késlelteti a bélben a szénhidrátok bomlását és felszívódását, és ezáltal jelentősen csökkenti az étkezés utáni vércukor-emelkedés mértékét (3). Jól érzékelteti az étkezés utáni, átmeneti vércukor-emelkedés jelentőségét a szív- és érszövődmények kialakulásában a STOP-NIDDM tanulmány azon megfigyelése, hogy a szervezetben gyakorlatilag fel sem szívódó *acarbose* 49%-kal mérsékli a szív- és érszövődményeket, és 91%-kal a heveny szívizominfarctus előfordulását (6).

Amennyiben a szénhidrátok felszívódásának mérséklése nem biztosítja az anyagcserezavar rendeződését, akkor az inzulinrezisztens betegcsoportban a szövetek inzulint iránti érzékenység fokozására kell törekedni a szív- és érszövődmények megelőzése érdekében. Erre hivatott a biguanidok legjelesebb kép-

### 1. táblázat: Szájon át adható antidiabeticumok

- I. Szénhidrát-felszívódást késleltető vagy gátló vegyületek
  1. alfa-glukozidáz-hidroxiláz gátlók  
*acarbose* (Glucobay)  
miglitol
- II. Szöveti inzulinérzékenyítők
  2. Biguanidok  
buformin (Abebit)  
metformin (Adimet 500 vagy 850, Merckformin 850)
  3. Thiazolidindionok  
rosiglitazone (Avandia)  
pioglitazone (Actos)
- III. Inzulinválasztást serkentő vegyületek
- A) Elválasztást kiváltó vegyületek
  4. Sulphonylureák  
glibenclamide (Glucobene, Glibenclamide, Gilemal)  
gliclazide (Diaprel, Gluctam, Diaprel MR)  
glimepiride (Amaryl)  
glipizide (Minidiab)  
gliquidone (Glurenorm)
  5. Meglinidek  
repaglinid (Novonorm)
  6. N-acylphenylalaninok  
nateglinide (Starlix)
- B) Elválasztást erősítő vegyületek  
arginine  
acetylcholin  
glucagon  
N-acylphenylalaninok

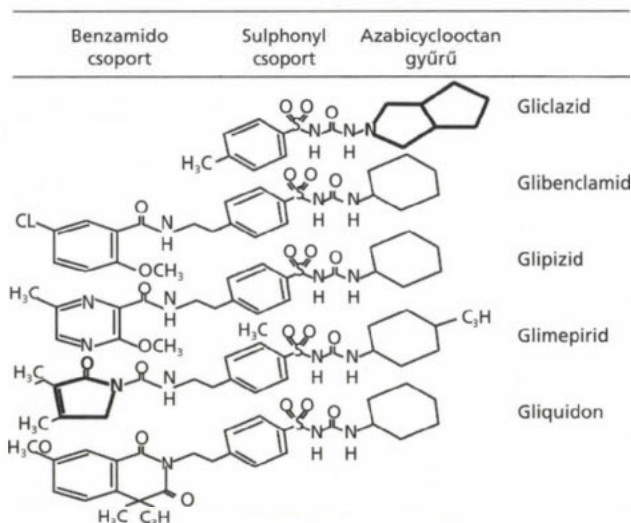


viselője, a metformin és a thiazolidindion vegyületek csoportja. A metformin azért az első választandó szer, mivel vércukorcsökkentő hatása még késői sulphonylurea-rezisztencia esetében is kifejezett, és az inzulinszint emelése nélkül, tehát a szövetek inzulin iránti érzékenységének fokozásán keresztül érvényesül. A metformin az inzulinrezisztencia csökkentése révén a magas vérnyomást, a lipidanyagcsere-zavart és a túlsúlyt is mérsékli. Tehát alkalmazása előnyös a szénhidrátanyagcsere-zavarban fellépő szív- és érszövődmények mérséklésére. Helytelen alkalmazása késői sulphonylurea-rezisztencia fennállásakor, amikor át kell térni inzulin adására. Glibenclamiddal együtt adva a szív- és érszövődmények fokozódását észlelték (7). Lehetséges, hogy helytelenül, késői sulphonylurea-rezisztenciában alkalmazták a gyógyszerkombinációt.

A thiazolidindionok közül a rosiglitazon forgalmazták hazánkban, és nemskára a pioglitazon is bekerül a magyar gyógyszerkincsbe. Az anyagcserezavar csökkentése mellett a génátírás befolyásolásával és ezáltal a szöveti inzulinérzékenység növelésével, a peroxysoma proliferator által aktivált magreceptorokon keresztül mérséklék a szénhidrátanyagcsere-zavarban fellépő szív- és érelváltozások kockázati tényezőit, elsősorban a magas vérnyomást, a dyslipidaemiát és a véralvadási zavart. Folyadékviszatarató hatásuk korlátozza alkalmazhatóságukat szívgyengeségben.

Amennyiben az eddig említett módon sem lehet elérni az étkezés utáni vércukoremelkedés rendeződését, akkor a meglitinid csoporthoz tartozó nateglinid ajánlatos alkalmazni az inzulinválasztást serkentő vegyületek közül. Ez a molekula glinidgyököt és aminosavat egyaránt tartalmaz (38). Ezáltal nemcsak kiváltja, hanem erősíti is az inzulinválasztást a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben (41). További előnyös tulajdonsága, hogy nem idéz elő ischaemiát fokozó szív- és érszövődményeket, mivel mintegy háromszázszor jobban kötődik a hasnyálmirigy béta-sejtjeihez, mint az érsimaizomsejtjeihez (16). A hazánkban szintén forgalomban levő, meglitinid csoportba tartozó repaglinidről kiderült, hogy elősegíti az ischaemiás szív- és érszövődmények (pl. angina pectoris, szívizominfarctus stb.) kialakulását, illetve súlyosbodását (30). Oka feltehetően, hogy közel olyan erősen kötődik az érsimaizomzat sejtjeihez, mint a hasnyálmirigy béta-sejtjeihez, hasonlóan a glibenclamidhoz és glipizidhez (30).

Amennyiben ezekkel a szerekkel sem tudunk tartós szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt biztosítani, akkor sulphonylureák adására kényszerülünk. A University Group Diabetes Program adatainak közzététele – vagyis 1970 – óta ismert, hogy egyes sulphonylurea vegyületek növelik a szív- és érbetegség okozta halálozást. A sulphonylurea vegyületek ugyanis csak a fő hatásukban (inzulinkiválasztás serkentése a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben az ATP-érzékeny káliumcsatornák bénítása révén) egységesek nagyjából, farmakodinamikájukban, szelektivitásukban és szív- vagy érrendszeri mellékhatásaikban (pl. a szív-, illetve érsimaizom-szövet-sejtjeiben az ATP-érzékeny káliumcsatornákat szabályozó, eltérő szerkezetű sulphonylurea receptorokhoz vagy magához



4. ábra: A hazánkban forgalomban levő sulphonylurea-vegyületek szerkezeti különbségei, amelyek eltérő szív- és keringési hatásukat is magyarázhatják

az ioncsatornához kötődésben) eltérők. Különböző szív-, érsimaizomzat-, valamint hemoreológiai mellékhatásuk oka elsősorban, hogy molekuláik más-más (benzamido, pirrolidon, sulphonyl, azabicyclooctan) hatógyököket tartalmaznak (4. ábra), és ezáltal eltérően kötődnek az ATP-érzékeny káliumcsatornák receptoraihoz (20, 46, 47).

A glibenclamid az ATP-érzékeny káliumcsatornák sulphonylurea-receptoraihoz két (benzamido- és sulphonyl-) gyökkel kötődik, ezért azokat a legerősebben és legtartósabban bénítja az eddig vizsgált sulphonylureák közül. Ezért csökkenti a glibenclamid a legkifejezettebben a koszorúerek (37), illetve a bőr vérátáramlását mind nyugalmi állapotban, mind reaktív hyperaemiában (26). Még fontosabb klinikai jelentőségű tulajdonsága, hogy megszünteti az ischaemiás „preconditioning” jelenséget (18). Ennek ellenére jelentősen kevesebb a halálos kimenetelű szívizominfarctus a glibenclamiddal kezeltékben, mint a tolbutamiddal, illetve carbutamiddal kezeltékben (19). Magyarázata, hogy a glibenclamid káros keringési hatását elfedi chinidinhez hasonló antiarrhythmias hatása (4). Antiarrhythmias tulajdonsága magyarázza azt is, hogy digitálisszal és glibenclamiddal kezelt szívbetegekben miért ritka a kamrai extrasystolia (31), vagy szívizominfarctusban a kamrafibrilláció (32) más sulphonylurea-vegyülettel kezeltékkel szemben.

A gliclazid szív- és érhatása előnyös. Alapja, hogy a molekula azabicyclooctan gyűrűt tartalmaz (4. ábra), amely kedvező hemoreológiai hatást biztosít (49). Ezért mérsékli a gliclazid a vérlemezkék tapadóképeségét és összecsapódását, eltérően a többi eddig vizsgált sulphonylureától (33). Ezért fokozza egyedül a gliclazid a képződő véralvadék fibrinhálózatának tömörségét és csökkenti annak áteresztőképességét (25). Szabadgyökfogó képessége (40) révén emeli a plazmatolszintet, csökkenti a lipidperoxidértéket, és antioxidáns tevékenysége jeleként a vörösvérsejtben a szuperoxid diszmutáz aktivitását



(17). Ezért késlelteti a sulphonylureák közül egyedül a gliclazid az LDL-koleszterin oxidációját (29). Elsősorban szabadgyökfogó hatásának tulajdonítható, hogy a gliclazid terápiás vértöménységben is javítja a diabeteses endotheldiszfunkciót, szemben a glibenclamiddal, amely még jóval a terápiás vérszint felett sem javítja azt (43). Ezzel magyarázható továbbá, hogy a diabeteses retinopathia nagyobb arányban stabilizálódik, sőt vissza is fejlődik gliclazid hatására, eltérően a többi eddig vizsgált sulphonylureától (2). Feltehetően diabeteses endothel-diszfunkciót javító hatásával kapcsolatos, hogy a gliclazid nem befolyásolja a bőr vérátáramlását nyugalmi állapotban, és nem gátolja a reaktív hyperaemiában bekövetkező átáramlásfokozódást sem (26). Az ischaemiás „preconditioning” vonatkozásában még nem vizsgálták hatását.

A cukorbetegségben kialakuló ischaemiás szív- és érszövődmények kivédése tekintetében a sulphonylureák közül legelőnyösebb a *glimepirid*, mivel nem befolyásolja az ischaemiás „preconditioning” jelentőségét (18), és a bőr vérátáramlását nyugalmi állapotban vagy a reaktív hyperaemiában bekövetkező átáramlásfokozódás esetén (26). További előnye a *glimepirid*nek, hogy nem fokozza a szívizom oxigén-szükségletét, eltérően a többi, ilyen irányban vizsgált sulphonylurea-vegyülettől (10). Feltehetően azért, mivel a *glimepirid* még tejsavacidosis okozta kísérletes hypotoniában sem emeli a vérnyomást (11), és nem idéz elő glucagonkiválasztást a hasnyálmirigy sejtjeiben (21). A *glimepirid* nem fokozza a koszorúér diastolés ellenállását sem (10), valószínűleg azért, mert nem befolyásolja a szívizomban és érsimaizomban az ATP-érzékeny káliumcsatornákat (46). Nem fokozza egészséges anyagcseréjű emberekben a felső végtag érelenállását, ellentétben a *glibenclamiddal* és a *gliclaziddal* (42). Sulphonylureával tartósan kezelt 2-es típusú cukorbeteg esetében azonban nem tapasztalható különbség a *glimepirid* és a *glibenclamid* között a diazoxiddal, *dipyridamol* vagy *acetylcholin*nal fokozott felsővégtagi véráramlásnövelés befolyásolásában, feltehetően a diabeteses endothel-diszfunkció kialakulása miatt (1).

A *glipizid* – mint ismertettük (30) – a *glibenclamid*hoz hasonlóan fokozza az ischaemiás szívelváltozásokat. A *gliquidon* szív- és érrendszeri mellékhatását eddig még nem vizsgálták.

## Következtetések

Napjainkban tehát nemcsak elméleti megfontolások, humán és állatkísérletes adatok, hanem nagy népességet felölelő vizsgálatok is igazolják, hogy az étkezés utáni vércukor-emelkedés az endotheldiszfunkció, illetve a korai érelmeszesedés kiváltója. A nagyobb részt túlsúlyos, inzulinrezisztens esetekben kivédése az életmód megváltoztatása mellett elsősorban a szénhidrátok felszívódását lassító, illetve az inzulinrezisztenciát és ezáltal a hyperinsulinaemiát is csökkentő gyógyszerekkel ajánlatos. Az inzulin-

elválasztást serkentő szerekhez csak inzulinrezisztenciában nem szenvedő, illetve inzulinrezisztencia esetén sikertelenül kezelt esetekben szabad fordulnunk, mivel az inzulinelválasztásra ugyan előnyösen hatnak, de mellékhatásuk, hogy más szervekben súlyosbíthatják a vérkeringési elváltozásokat. A nagyszámú népességen, célzottan végzett megfigyelések bizonyító eredményei ugyan még hiányoznak, de a tapasztalatok arra utalnak, hogy a sulphonylureakezelést *gliclaziddal*, ischaemiás elváltozások esetén pedig *glimepiriddal* ajánlatos végezni. *Glibenclamid* adásával csak akkor próbálkozhatunk és akkor is csak átmenetileg, ha ezek a vegyületek nem csökkentik az éhomi vércukorértéket 6 mmol/l-ra vagy alá, az étkezés utáni értéket pedig 7,5 mmol/l-ra vagy az alá. Késői sulphonylurea-rezisztencia bekövetkezésekor vagy súlyos ischaemiás elváltozások fennállása esetén *inzulin* adására kell áttérni a további szív- és érelváltozások súlyosbodásának elkerülése érdekében, amint azt a DIGAMI tanulmány adatai egyértelműen bizonyítják (22, 28).

Szénhidrátanyagcsere-zavarban a szív- és érszövődmények elkerülése, illetve mérséklése érdekében és a megelőzés szempontjából is indokolt lenne: 1. Nemcsak az inzulinnal kezeltnek, hanem minden más, bizonyítottan szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedőnek is kedvezményesen biztosítani vércukormérő készüléket az étkezés utáni vércukor-emelkedés ellenőrzésére, például kölcsönzéssel. 2. A *thiazolidindion*- és *nateglinid*készítményeket támogatásban részesíteni. 3. A sulphonylureakezelésre kényszerülő cukorbetegeket először *gliclaziddal*, ischaemiás szövődmények esetén *glimepiriddal* és nem *glibenclamiddal* kezelni. Súlyos ischaemiás szívelváltozásokkor vagy sulphonylurearezisztencia esetén pedig feltétlenül inzulinkezelésre áttérni. 4. Az inzulint azok számára is 100%-os támogatással biztosítani, akik naponta csak egy alkalommal kapják, és azt toll adagolóeszközzel adják be. Így sokkal könnyebben lenne elnyerhető a beteg beleegyezése a részleges, majd a teljes mértékű inzulinra állításhoz, amikor az késői sulphonylurea-rezisztenciában szükségessé válik. 5. Minden ischaemiás szívelváltozásban és szénhidrátanyagcsere-zavarban is szenvedő beteget az szívizom-anyagcsere oxigénigényét csökkentő trimetazidinnal kezelni. 6. A helyes étkezésre és életmódra nevelést már az óvodában elkezdni. 7. Ne csak a diabetológus, hanem a cukorbeteg gondozására kiképzett háziorvos is vegye igénybe dietetikus és diabetológiai szakpoló segítségét a gondozási munkájában.

**IRODALOM:** 1. *Abbink, E. J., Pickkers, P., Jansen van Rosendaal, A. és mtsai:* Vascular effects of glibenclamide vs. glimepiride and metformin in Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.*, 2002, 19, 136-143. – 2. *Baba, S., Nakagawa, S., Takebe, K. és mtsai:* Double-blind randomized control study with gliclazide. *Clin. Eval.*, 1983, 11, 51-94. – 3. *Balfour, J. A. és McTavish, D.:* Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs*, 1993, 45, 1025-1054. – 4. *Ballagi-Pordány, G., Németh, M., Aranyi, Z. és mtsai:* Effect of glimepiride on the electrical activity of isolated rabbit heart muscle. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42, 111-113. – 5. *Bonora, E.:* Postprandial peaks as a risk factor for



cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, 129 (Suppl.), 5-11. – 6. *Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R. és mtsai:* Acarbose can prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *Diabetologia*, 2002, 45 (Suppl. 2), A244. – 7. *Fishman, E. Z., Tenenbaum, A., Boyko, V. és mtsai:* Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: Time-related increased mortality on combined Glyburid/Metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin. Cardiol.*, 2001, 24, 151-158. – 8. *Fujishima, M., Kiyohara, Y., Kato, I. és mtsai:* Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*, 1996, 45 (Suppl. 3), S14-S16. 9. *Fuller, J. H., Shipley, M. J., Rose, G., és mtsai:* Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet.*, 1980, 1, 1373-1376. – 10. *Geisen, K., Végh, A., Krause, E. és mtsai:* Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm., Metab. Res.*, 1996, 28, 496-501. – 11. *Geisen, K.:* Special pharmacology of the new sulfonylurea glimepiride. *Arzneimittelforschung*, 1988, 38, 1120-1130. – 12. *Gerstein, H. C.:* Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diab. Metab. Res. Rev.*, 2002, 18 (Suppl 3), S82-S85. – 13. *Haffner, S. M.:* The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr. Rev.*, 1998, 19, 583-592. – 14. *Haffner, S. M., Mykkanen, L., Festa, A. és mtsai:* Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation.*, 2000, 101, 975-980. – 15. *Haller, H.:* The clinical importance of postprandial glucose. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1998, 40 (Suppl. 3), S43-S49. – 16. *Hu, S., Wang, S. és Dunning, B. E.:* Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardiovascular and beta-cell K(ATP) channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 291, 1372-1379. – 17. *Jennings, P. E., Scott, N. A., Saniabadi, A. R. és mtsai:* Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients clinical assessment. *Metabolism.*, 1992, 41 (Suppl. 1), 36-39. – 18. *Kleipzig, H., Kobert, G., Matter, C. és mtsai:* Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 439-446. – 19. *Koltai M. Zs., Simon J., Ballagi-Pordány Gy. és mtsai:* Szív- és érelváltozások cukorbeteggekben az alkalmazott terápia függvényében. *Magy. Belorv. Arch.*, 1989, 42, 267-277. – 20. *Komaru, T., Kanatsuka, H., Dellsperger, K. és mtsai:* The role of ATP-sensitive potassium channels in regulating coronary microcirculation. *Biorheology*, 1994, 30, 371-380. – 21. *Kramer, W., Muller, G., Girbig, F. és mtsai:* Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the betacell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride *Biochim. Biophys. Acta.*, 1994, 1191, 278-290. – 22. *Malmberg, K., Norhammar, A., Wedel, H. és mtsai:* Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: longterm results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*, 1999, 99, 2626-2632. – 23. *Mitrakou, A., Kelley, D., Mookan, M. és mtsai:* Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 22-29. – 24. *Motala, A. A., Omar, M. A. és Gouws, E.:* High risk of progression to NIDDM in South-African Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetes.*, 1993, 42, 556-563. – 25. *Nair, C. H., Maxwell, L. és Dhall, D. P.:* Drug and modification of fibrin ultrastructure as a novel approach to the prophylaxis of thromboembolic disease. *Thromb. Res.*, 1992, 65 (Suppl 1), S127-S132. – 26. *Nieszner É., Veczkei K., Farkas K. és mtsai:* A glimepiride kedvező hatása a mikrocirkulációban, 2.típusú diabetes mellitus korai stádiumában. *Ér-betegségek*, 2002, 2, 49-57. – 27. *Nitenberg, A., Valensi, P., Sachs, R.*

*és mtsai:* Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes.*, 1993, 42, 1017-1025. – 28. *Norhammar, A., Tenerz, A., Nilsson, G. és mtsai:* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.*, 2002, 359, 2140-2144. – 29. *O'Brien, R. C., Luo, M., Balazs, N. és mtsai:* In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabet. Complicat.*, 2000, 14, 201-206. – 30. *Owens, D. R.:* Repaglinide – postprandial regulator: A new class of oral antidiabetic drugs. *Diab. Med.*, 1998, 15 (Suppl 4), S28-S36. – 31. *Pogátsa, G., Koltai, M. Z., Balkányi, I. és mtsai:* Effects of various hypoglycaemic sulphonylureas on the cardiotoxicity of glycosides. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 28, 367-373. – 32. *Lomuscio, A., Vergani, D., Marano, L. és mtsai:* Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease.*, 1994, 5, 767-771. – 33. *Ponari, O., Cívardi, E., Megha, A. és mtsai:* Antiplatelet effects of long term treatment with gliclazide in diabetic patients. *Thromb. Res.*, 1979, 16, 191-203. – 34. *Rav. D. C.:* Which left ventricular function is impaired earlier in the evaluation of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.*, 1994, 1, 633-639. – 35. *Ross, R.:* Atherosclerosis – an inflammatory disease. *Review. N. Engl. J. Med.*, 1999, 115-126. – 36. *Festa, A., D'Agostino, R. Jr., Howard, G. és mtsai:* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.*, 2000, 102, 42-47. – 37. *Samaha, F. F., Heineman, F. W., Ince, C. és mtsai:* ATP-sensitive potassium channels is essential to maintain basal coronary vascular tone in vivo. *Am. J. Physiol.*, 1992, 262, C1220-C1227. – 38. *Sato, Y., Nishikawa, M., Shinkai, H., és mtsai:* Possibility of ideal blood glucose control by a new oral hypoglycemic agent, N-[(trans-4-isopropylcyclohexyl)-carbonyl]-D-phenylalanine (A-4166), and its stimulatory effect on insulin secretion in animals. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1991, 12, 53-60. – 39. *Schächinger, V., Britten, M. B. és Zeiher, A. M.:* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.*, 2000, 101, 1899-1906. – 40. *Scott, N. A., Jennings, P. E., Brown, J. és mtsai:* Gliclazide: a general free radical scavenger. *Eu. J. Pharmacol.*, 1991, 208, 175-179. – 41. *Shinkai, H., Nishikawa, M., Sato, Y. és mtsai:* N-(cyclohexylcarbonyl)-D-phenylalanines and related compounds. A new class of oral hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1436-1441. – 42. *Smits, P., Bijlstra, P. J., Russel, F. G. M. és mtsai:* Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1996, 31 (Suppl. 1), S55-S59. – 43. *Vallejo, S., Angulo, J., Peiro, C. és mtsai:* Highly glycosylated oxyhaemoglobin impairs nitric oxide relaxations in human mesenteric microvessels. *Diabetologia.*, 2000, 43, 83-90. – 44. *Ward, W. K., Beard, J. C., Halter, J. B. és mtsai:* Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care.*, 1984, 7, 491-502. – 45. *Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M. és mtsai:* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, 787-794. – 46. *Winkler G., Pogátsa G., Speer G. és mtsai:* A sulfanylurea-receptorstruktúrák és szerepük a differenciált sulfanylureakezelésben. *Diab. Hung.*, 2000, 8, 157-166. – 47. *Winkler G. és Cseh K.:* A differenciált sulfanylureakezelés elméleti alapjai és gyakorlati lehetőségei. *Diab. Hung.*, 2002, 10, 249-257. – 48. *Yamasaki, Y., Kawamori, R., Matsushima, H. és mtsai:* Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia.*, 1995, 38, 585-591. – 49. *Ziegler, O. és Drouin, P.:* Hemobiological activity of gliclazide in diabetes mellitus. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1994, 14 (Suppl. 2), S83-S90.

(Pogátsa Gábor dr., Budapest, Pf. 561. 1539)

„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihessük az életbe.”

Kossuth Lajos



# DIAPREL®

gliclazid

A SZÍVBARÁT SZULFONILUREA

Preproliferatív retinopathia

✓ **HATÉKONYSÁG<sup>1</sup>**

✓ **BIZTONSÁG**

- **ALACSONY HYPOGLYCAEMIA RIZIKÓ<sup>2</sup>**

- **TESTSÚLYSEMLEGES KEZELÉS<sup>2</sup>**

- **OPTIMÁLIS CARDIOVASCULARIS TOLERÁLHATÓSÁG<sup>3</sup>**

✓ **HAEMOVASCULARIS ELŐNYÖK<sup>4-10</sup>**

1. Guillausseau PJ. *Am J Med.* 1991;**90** (suppl 6A):465-495.

2. Cathelineau G, et al. *Metabolism.* 1997;**46**(12):31-34.

3. Ashcroft FM, Gribble FM. *J Diabetes Complications.* 2000;**14**:192-196.

4. Jennings PE, et al. *Metabolism.* 1992;**41** (suppl 1):36-39.

5. O'Brien RC, Luo M. *Metabolism.* 1997;**46** (suppl 1).

6. Vallejo S, et al. *Diabetologia.* 2000;**43**:83-90.

7. Desfaits AC, Serri O, Renier G. *Diabetes Care.* 1998;**21**:487-493.

8. Ponari O, et al. *Thromb Res.* 1979;**16**:191-203.

9. Gram J. *Am J Med.* 1991;**90** (suppl 6A):62-66.

10. Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y, et al. *Diabetes Res and Clin Pract.* 1988;**5**:81-90.

## DIAPREL tableta

### Rövidített alkalmazási előírat

ATC: A 10B B 09 **Hatóanyag:** 80 mg gliclazidum tablettánként. **Hatás:** Vércukorszint csökkentő hatású szulfonilurea származék, fokozza az inzulin szekréciót, erősíti a glukóz inzulin elválasztást stimuláló hatását. Alkalmazása mellett a hypoglycaemia kialakulásának veszélye csekély. A gliclazid thrombocyta adhéziót és aggregációt csökkentő hatását, valamint az endotheliális fibrinolízis normalizálását valamennyi klinikai vizsgálat megerősítette. Lassítja a nem proliferatív stádiumban lévő diabeteses retinopathia progresszióját. Diabeteses nefropathiában a Diaprel tartós alkalmazása nem rontja a veseműködést, a proteinuria csökkenhet. A metabolitok hypoglycaemiás aktivitással nem rendelkeznek, az egyik metabolit hemobiológiai szempontból aktív. **Javallatok:** 2-es típusú diabetes mellitus, amennyiben az diétával nem tartható egyensúlyban. **Ellenjavallatok:** 1-es típusú diabetes mellitus, diabeteses ketoacidózis, terhesség, szoptatás, súlyos vese- vagy májelégtelenség, ismert túlérzékenység a hatóanyag iránt. **Adagolás:** A dózis az egyéni szükségletnek megfelelően változhat 1/2-1 tablettától, 3 tablettáig. Az esetek többségében napi 2X1 tableta reggel és este étkezés közben. **Mellékhatások:** Enyhe gasztrointesztinális panaszok, melyek a gyógyszer étkezés közben történő bevitelével elkerülhetők. Néhány esetben közöltek a gyógyszer elhagyására megszűnő bőrreakciókat, hematológiai eltéréseket. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Nem adható együtt azol típusú gombaölő szerekkel. Óvatosan adható szalicilátokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal, Béta-blokkolókkal, kumarin származékokkal, MAO-inhibitorokkal, barbiturátokkal, szteroidokkal, thiazid diuretikumokkal, tetraciklinekkel.

**Csomagolás:** Dobozonként 60 db tableta. OGYI eng. sz.: 5474/41/98, Törzskönyvi sz.: K 1564

**Részletes információ:** Servier Hungária Kft. West End Irodaház B torony,

1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: 238-7799; Fax: 238-7966

e-mail: servierh@elender.hu







A nemzetközi színvonalú hazai klinikai-farmakológiai kutatás feltételeinek javítására, infrastrukturális háttérének biztosítására az EGIS Gyógyszergyár Rt. létrehozta az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítványt.

## **Az EGIS KLINIKAI-FARMAKOLÓGIAI KUTATÁSI FEJLESZTÉSI ALAPÍTVÁNY**

ismételten pályázatot ír ki az Alapítvány forrásaiból történő támogatások elnyerésére.

### *A pályázat feltételei:*

Pályázhatnak azon klinikai-farmakológiai kutatásokkal és fejlesztésekkel foglalkozó, humán I.-III. és bioekvivalencia, esetleg Fázis IV. vizsgálatokat végző kutatóhelyek és egészségügyi intézmények, melyek az OGYI által előírt, nemzetközileg elfogadott GCP feltételrendszer szerinti vizsgálatokat végeznek. Az Alapítvány ezen feltételek kialakítását elősegítő beszerzéseket támogat, illetve nagyobb beruházásokhoz kivételes esetben résztámogatóként kíván hozzájárulni. Előnyben részesítjük azokat a vizsgálóhelyeket, melyek az elmúlt 5 évben GCP követelmény szerint vizsgálatokat végeztek, valamint a központi idegrendszer és a kardiovaszkuláris hatásterületen tevékenykedő intézmények infrastrukturális igényeit.

### *Az Alapítvány nem támogat:*

számítástechnikai beruházásokat, utazásokat, kongresszusi részvételeket, működési költségeket, alkalmazotti státuszokat, egyéni vállalkozásokat és alapítványokat.

### *A pályázatnak tartalmaznia kell:*

- a pályázó nevét, intézménye (osztálya) címét, telefonszámát
- az intézmény vagy a munkacsoport tevékenységi körét
- az elmúlt 5 évben GCP szerint végzett vizsgálatok listáját (esetleg a hatósági inspekciók felsorolását)
- a kívánt beruházás vagy műszer megnevezését, felhasználási területét, értékét egy hónapnál nem régebbi árajánlat formájában a beszerzési forrás megjelölésével

### *A pályázat benyújtásának határideje: 2003. május 30.*

**EGIS Gyógyszergyár Rt., Kutatásszervezési és ellenőrzési osztály  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.**

### *A borítékon kérjük megjelölni:*

**„EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítvány”**

A pályázatok elbírálásáról, a támogatás mértékéről az Alapítvány kuratóriuma dönt, a pályázókat 2003. július 31-ig írásban értesítjük.

A pályázattal kapcsolatos további felvilágosításért a fenti címen *Benkőné dr. Márkus Saroltán*nál, a kuratórium titkáránál lehet írásban érdeklődni, ill. a 265-5535-ös telefonszámon.



## Megtervezett extázis?

Bálint Gábor Sándor dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)  
Klinikai Farmakológiai Laboratórium (vezető: Bálint Gábor Sándor dr.)

A 3, 4-metilén-dioxi-metamfetamin Ecstasy néven hazánkban is az egyik legnépszerűbb illegálisan használt élvezeti (rekreációs) szer. Hatásai lényegében megegyeznek az amfetamin farmakológiai hatásaival – központi idegrendszeri és cardiovascularis effektusok – melyeknek lényege a központi idegrendszeri mediátor anyagok, elsősorban a szerotonin és a dopamin anyagcserejének zavara. Élvezete során a fentiekén kívül még más toxikus jelenségek is kialakulhatnak. Ilyen például a hőháztartásra gyakorolt hatása, melynek következtében kórházi kezelésre is sor kerülhet. Annak ellenére, hogy használói „biztos szernek” tartják, az elvégzett vizsgálatok szerint a drognak lehetnek és vannak is késői hatásai, sőt a legújabb vizsgálatok alapján az is valószínűsíthető, hogy már egyetlen adag bevétel is okozhat késői, Parkinson-kórhoz hasonló tüneteket. A fentiek alapján egyértelműen állítható, hogy használatát semmiféle formában nem támogatjuk, mert nemcsak az egyénre, hanem a társadalom egészére nézve is káros. A drog élvezetének és forgalmazásának visszaszorítása az egészségügy mellett (felvilágosítás!) az állami szervekre is komoly feladatot ró – rendészet, határrendészet stb. – ami mindkét fél számára folyamatos készültséget kell jelentsen.

**Kulcsszavak:** Ecstasy, farmakológia, feladatok

**Premeditated Ecstasy?** The 3-4-methylene-dioxy-methamphetamine, or „Ecstasy” is one of the most preferred, illicit recreational drugs in Hungary also. Its effects are basically the same as of the amphetamine’s effects, – i. e., central nervous system’s and cardiovascular effects. The most important ones are different disturbances in the serotonin and dopamine metabolism, particularly in the CNS. Moreover, under Ecstasy’s effect there can be encountered different toxic signs and symptoms as well, e.g. effect on the temperature regulation, – which may require hospitalization. In spite of the users’ tenet, – that the drug is a „safe” one, – it is evident that Ecstasy has late effects as well, – for example a single dose may induce Parkinson’s like symptoms. Taking into consideration the above mentioned facts, it can be stated unambiguously that Ecstasy’s use should be banned. It is harmful not only to the individual users but to the whole society as well.

**Key words:** Ecstasy, pharmacology, effects

Hazánkban ma több, mint 100 000 főre tehető a rendszeresen kábítószer fogyasztó személyek száma. Sajnálatos módon legtöbbször a fiatal korosztályhoz tartozik ennek megfelelően drogfogyasztásuk is általában jellemző formát és szereket mutat. A legtöbben ugyanis a hétféle szórakozás részeként – ami elsősorban a diszkók látogatását jelenti – vagy marihuánát, vagy valamilyen amfetaminszármazékot – mint például az „Ecstasy” – használják.

Ezt a tényt az is megerősíteni látszik, hogy a Vám- és Pénzügyőrség Országos Parancsnokságának (VPOP) hivatalos kimutatása szerint (18) az elmúlt években jelentősen növekedett a felderített és elkobzott, illegálisan bejuttatni próbált Ecstasy mennyisége (1. táblázat.).

Míg a többi, „klasszikus” kábítószer (heroin, kokain, stb.) Magyarországra történő bejuttatási (azaz csempészési) iránya kelet-nyugati, addig az Ecstasyt (a marihuana nagyobb részével együtt), „visszafelé”, azaz nyugatról-keletre csempézik be, ami egyrészt azt bizonyítja, hogy a szerhez való hozzájutás lehetősége Nyugaton

**1. táblázat:** A Vám- és Pénzügyőrség Országos Parancsnokságának hivatalos kimutatása az illegálisan bejuttatni próbált és elkobzott Ecstasy mennyiségéről

Év	Ecstasy tabl./db
1996	–
1997	73
1998	–
1999	3923
2000	4629
2001	1033
2002. jún. 30-ig	51

könnyebb (Hollandia!), másrészt hazánk nyugati határára ebből a szempontból is „porózusabb”, mint a keleti határaink. Minden bizonnyal ez az oka annak, hogy a fenti felderítési adatok nem tükrözik híven a felhasznált Ecstasy mennyiségét, csupán arra vonatkozóan adnak felvilágosítást, hogy a szer kétségbevonhatatlanul terjed hazánkban. Indokoltnak látszik tehát, hogy orvosi szempontból is foglalkozzunk a vegyülettel.



## Általános szempontok

A szer „ősét”, az MDA-t („tenamfetamin”, 3,4-metilén-dioxi-amfetamin) először 1898-ban állították elő Németországban, és 1914-ben étvágycsökkentő szerként kívánták alkalmazni, de igen rövid idő múlva – kellemtelen és furcsa mellékhatásai miatt – ki is vonták a forgalomból. További fejlesztett változatát, az MDMA-t, melyet manapság „Ecstasy” néven ismerünk, 1914-ben állította elő a Merck Pharmaceutical Co., és mintegy 60 évre „meg is feledkezett” róla. 1972-ben azután, rövid időre, mint az MDA legális helyettesítő szere nyert elismerést nagyon szűk körű („*posttraumatic stress disorder*”) alkalmazásra. Az MDMA kémiai szempontból (±)-3,4-metilén-dioxi-metamfetamin, szerkezeti képletét az 1. ábrán mutatjuk be.

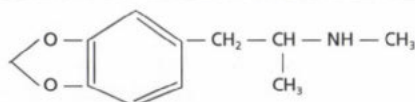
A drog közhasználatú angol elnevezései: *Ecstasy*, *Essence*, *XTC*, *E*, *Adam* (csak a „teljesség” kedvéért: létezik *Eve* is: MDE, *N-etil-3,4-tenamfetamin*.) míg Magyarországon általában *Extázi*, *Eki*, *X* néven ismert, de megkülönböztetik a tablettába nyomott különböző *emlékmák* alapján is (*Popeye*, *Mitsubishi*, *Nap*, *stb.*).

A vegyületet jelenleg az úgynevezett „megtervezett molekulák” („*designer drugs*”) között tartják nyilván. Vita van arról, valójában mit is takar ez az elnevezés?

Vannak, akik szerint arra utal, hogy egy eredeti molekulát (jelen esetben az amfetamint,) bizonyos, előre meghatározott cél vagy hatás elérése érdekében átalakították, azaz „megtervezték”. Mások szerint a kifejezést eredetileg valahol Kaliforniában alkották meg, és annak értelme az lenne, hogy a privát, tehát nem ellenőrzött, szintézisek során olyan, az eredeti „anya-vegyülettől” alig eltérő származékok tervezhetők és készíthetők, melyek (legalább is átmenetileg) nem esnek a törvényes kábítószer-ellenőrzési rendelkezések hatálya alá, így azok szabadon forgalmazhatók. (Egyébként a leggyakrabban előállított megtervezett drogok a különböző, heroinpótló fentanilszármazékok, és az Ecstasy.)

## Hatásmechanizmus

Az Ecstasy, mint minden amfetamin-származék, elsődlegesen a központi idegrendszert stimulálja, – mely hatás alapvető lényege, hogy több ingerület – átvívó (*transzmitter*) anyag szabaduljon fel rövid idő alatt, ezzel kiváltva az óhajtott stimuláló hatást. („*High*”). Amennyiben ez az anyag a szerotonin (5-HT) – mint az az Ecstasy esetében is döntően (5, 11) – úgy a drogot használó személy nem érzi magát fáradtnak, jókedvű, társaságkedvelő hangulatban lesz képes egész éjszakán át szórakozni. („*Rave all night*”). A szer bevétele után (enyhe) stimuláló hatás alakul ki, mely néhány órán át tart. Eltorzult érzékelés vagy hallucináció nem tapasztalható. Csökken a szorongás, a külvilággal szemben egyfajta nyitottság jelentkezik, a szer bizonyos mértékig hasonló hatású, mint az egyéb, klasszikus pszichoaktív szerek, ezért



1. ábra: MDMA [(±)-3,4-metilén-dioxi-metamfetamin], „Ecstasy” szerkezeti képlete

egyesek azt javasolták, hogy az Ecstasyt (és egyes további származékait,) „*entactogen*” szereknek nevezék, mintegy utalva arra, hogy a drog „belsőleg érinti meg” használóját (15).

Ugyanakkor a Guy’s Hospital Poisons Unit (London, U.K.) vizsgálatai szerint az Ecstasy látszik az egyetlen olyan illegális drognak, mely tartósan károsít(hat)ja a központi idegrendszeri idegvégződéseket.

Az agyi hatásokon és patológiás változásokon túl, a krónikus Ecstasy használók liquorában jelentősen csökkent mennyiségű 5-HT-metabolit található, ami további bizonyítékot szolgáltat az MDMA szerotonin-metabolizmusra gyakorolt hatása mellett (6).

Meg kell azonban jegyezni még azt is, hogy Ecstasy hatására – mintegy másodlagos módon – a központi idegrendszer 5-HT-anyagcsere – zavarán túl (elsősorban kísérleti állatokban) megfigyelték még a dopamin-rendszer zavarát is, (dopamin felszabadulást) a hippocampus és a striatum területén (6).

*Ricaurte és mtsai* legutóbbi vizsgálatai szerint már egyetlen Ecstasy adagnak olyan toxikus hatása lehet a dopaminerg neuronokra, ami a későbbiekben Parkinson-kórban nyilvánulhat meg (13).

Az MDMA-nak a (nor-) adrenerg rendszerre gyakorolt hatásáról nincs jelentős adat. (6).

Az alapvető élettani probléma az, hogy amikor a drog hatása elmúlik, akkorra a központi idegrendszer 5-HT-raktárai kimerülnek, s ezért a felhasználó „összetörik” („*crash*”), súlyosan depressziós és nagyon fáradt lesz.

Amennyiben az Ecstasy használata folyamatosá válik, az agy maradandó károsodása jön vagy jöhet létre, mely károsodás egyes vélemények szerint hasonlós lehet az Alzheimer-kórhoz.

## Farmakodinámia, farmakokinetika

Az Ecstasy, mint minden amfetamin-származék, jól felszívódik az emésztőtraktusból, és így a fecskendőhasználat elkerülhető és/vagy a túladagolás veszélye kevésbé áll fenn. (Használói szerint „biztonságos drog”).

Hatása farmakológiai szempontból *dózisfüggőnek* bizonyult (6), míg metabolizációja *nem lineáris* jellegű (4).

Metabolizációját a májban található citokróm P-450 enzimrendszer (CYP) végzi, kísérleti állatokban (patkány) elsősorban a CYP3A és a CYP2B izoenzimek, – míg emberben a CYP2B, CYP2C, CYP2D és a CYP3A izoenzimek, melyek közül talán a legfontosabb a CYP2D6 jelű. Amely lebontási folyamat első lépése egy demetilizációs lépés (7, 15). Az emberben zajló metabolizációs folyamatban részt vesznek még a CYP1A2 és a CYP2C9 izoenzimek is.



## Humán adatok

Általában azt mondhatjuk, hogy széleskörű illegális használata ellenére a vegyületet illetően tulajdonképp kevés valóban megbízható humán vizsgálati eredménnyel rendelkezünk (2, 8). Azt azonban feltétlenül tudnunk kell, hogy emberben a szer dózisfüggő módon növeli a szívizom oxigén-igényét a kontraktilitás növekedése nélkül. Ezen patológiás kombináció tovább növeli a szer használói között a lehetséges szív és keringési rendszeri károsodások lehetőségét (8).

Általában 100 mg körüli dózisban adagolják szájon át, amit, – a fáradtságérzés ellensúlyozására – további 1–2 kisebb, néhány 10 mg-os „rásegítő” („booster”) dózis követ(het).

A szer alkalmazása során az alábbi hatásokat kívánják élvezői elérni, illetve az alábbi tünetek lépnek fel (6):

1. „Megkívánt” (elvárt) hatások:
  - a kommunikáció megkönnyítése másokkal,
  - az empátiás érzés fokozódása,
  - emocionális közelkerülés másokhoz,
  - megnövekedett fizikai és emocionális energia.
2. Rövid időtartamú hatások:
  - a fáradtságérzés és talán a depresszió csökkenése (ha depresszió van jelen)
    - nyugtalanság, idegesség, kifejezett vizuális és/vagy auditív hallucinációk – nagyobb dózisok esetén, – izomfájdalmak,
    - hányinger, hányás,
    - szájszárazság, kiszáradás, víz (folyadékvesztés), izzadás,
    - vérnyomás- és pulzusszám emelkedés,
    - szív- és érrendszeri problémák,
    - halál hóguta és kiszáradás következtében (diszkó!)
3. Hosszú távú hatások:
  - hosszú időtartamú, rendszeres használat esetén jelentkez(het)nek mindazok a nemkívánatos és/vagy káros mellékhatások, melyek minden központi idegrendszeri izgatószerre jellemzőek,
    - potenciális neurotoxicitás és agyi károsodás,
    - májkárosodás.

Használata során az első, bevezető élményként igen gyakran tág pupillákat, szájszárazságot, különös, csiklandozó érzést írtak le, valamint „lepkéket a gyomorban.” Az Ecstasy férfiakban gátolhatja az erekciót és az orgazmust, – míg nőkben fokozott orgazmuskészség léphet fel. Mindezen túl leírták még a menstruációs ciklus zavarait is. (17).

A szerrel szembeni *tolerancia* viszonylag rövid idő alatt kialakul, ami azzal jár, hogy a megnövekedett adagok jobban valószínűsítik egy kellemetlen élménnyel járó „utazás” lehetőségét („bad trip”) ugyanakkor az MDMA-val kapcsolatban fizikai *dependenciát* nem írtak le (17).

Feltétlenül szükséges még megjegyeznünk, hogy az Ecstasy használatának abbahagyásakor megjelenő „szokásos” elvonási tünetek mellett – mint például depresszió, letargia, aluszékonyság, (általában az amfetaminszármazékokra jellemző vezetõ elvonási tünetek,) – az MDMA esetében még a kortizol és a prolaktinszint jelentős csökkenését is megfigyelték (5).

Egyes vizsgálatok szerint az MDMA tartós használata után, – különösen, ha az alkohollal kombinálva történik (diszkó!) – a szervezet immunrendszerének károsodása is szóba jöhet, annak minden következményével együtt (3, 12, 14).

## Toxikológia, klinikai vonatkozások

Amennyiben *akut* tünetekkel járó intoxikáció lép fel, úgy a mérgezett személy intézeti ellátására is sor kerülhet. Az *akut* mérgezés (túladagolás,) tünetei lényegében megegyeznek az amfetaminmérgezés tüneteivel (6, 7, 8):

- nyugtalanság,
- tremor,
- szédülés,
- hiperaktív reflexek,
- fokozott beszédkészség és/vagy kényszer,
- irritáció, gyengeség,
- hőemelkedés, láz,
- hõgutyszerû tünetek, esetleg halálos kimenetellel,
- (néha) eufória, melyet delirium és/vagy hallucináció is kísérhet,
- nagyfokú izzadás, tág pupillák,
- cardiovascularis tünetek a legváltozatosabb formában, – emelkedett vérnyomás és pulzusszám stb.
- gastrointestinalis tünetek: hányinger, hányás.

A *krónikus* mérgezés tünetei a fentiekén kívül még magukban foglalhatják a különböző központi idegrendszeri patológiás elváltozások által kiváltott tüneteket is, úgymint:

- coma,
- görcsök,
- agyvérzés.

A kezelés mindkét esetben elsősorban tüneti, és nyugtatók (benzodiazepin származékok) vérnyomáscsökkentők stb. alkalmazásából áll.

A *gyógyulás* a szer megvonása után általában gyors – amennyiben nem keletkeztek maradandó elváltozások (agyvérzés!) (1).

A hosszú távú (végleges) *rehabilitáció* problémája lényegében nem különbözik az egyéb ilyen jellegű drogok kapcsán felmerülő rehabilitációs nehézségektől és buktatóiktól (9).

## Társadalmi szempontok

Az amfetaminszármazékok használata az 1960-as évek elején került erőteljesen térbe, az úgynevezett „dühöngő fiatalság” (*rave culture*) megjelenésével.

E szubkultúra lényege a hosszú, gyakran egész éjten át tartó multság (*party*) mely mindenki számára nyitva áll, aki kedveli a rendszerint igen hangos „techno” zenét, és amelynek során sokan, sokféle illegális drogot használnak (19). A részt vevők száma mellékes, az lehet 50 és akár 25 000 is. Ilyen körülmények között a legnagyobb érdeklődés az Ecstasy felé fordult, amely a jelenlegi „diszkó szubkultúrának” is figyelemre méltó alkotórésze.



Utaltunk már rá, hogy hazánkban a tizen-, és huszonéves fiatalok körében az Ecstasy az egyik leggyakrabban használt illegális drog. Vonatkozik ez a megállapításunk talán elsősorban a diszkrétokra.

A tömeg, a meleg, valamint a droghatás és a fizikai megterhelés (tánc, mozgás, alkoholfogyasztás egész éjszaka!) együttesen vízvesztéshez, hógútaszerű tünetekhez vezet(het)nek. Egyes diszkrétokban szándékosan elzárják a vízcsapokat, ezáltal is „ösztönözve” a nagyobb italfogyasztásra. Így sok esetben nem tudják szomjukat vízzel oltani az arra rászorulóknak. Az alkoholos italok fogyasztása additív tényezőként szerepelhet az Ecstasy mellett ami nemcsak toxikológiai, hanem közlekedésbiztonsági problémákat is okozhat [Gépkocsivezetés, hajnali, tipikusnak mondható „diszkrétbalesetek”. (Természetesen a fenti megállapításaink nem a szórakozóhelyek ellen irányulnak, csupán azok reális megélvő, esetleges veszélyeire hívják fel a figyelmet.)]

Alapvető, hogy hasonlóan a többi, illegálisan használt szerhez, az Ecstasy élvezetét is egyértelműen el kell utasítanunk.

A klinikai tünetek megbeszélése során már említettük, hogy szedése akár halállal is végződhet. Ám még ha ettől a szélsőséges (és szerencsére ritkán előforduló) következménytől el is tekintünk, a szer *sui generis* (mint drog) káros az egyénre nézve és így a társadalom egésze sem tolerálhatja, még annak ellenére sem, hogy használatával kapcsolatban (érdekes módon) soha nem merül fel erőszakos cselekedet (7, 10 16).

Úgy tűnik, hogy az „Ecstasy – járvány” megszűntetésének, felszámolásának, egyik legfőbb akadálya többek között az a tény is, hogy használói viszonylag kedvező áron juthatnak hozzá. Míg a többi, klasszikusnak számító „kemény” kábítószer (heroin, koka-in stb.) ára hazánkban (és máshol is,) viszonylag magasnak mondható – addig az Ecstasy a kevéspénzű tizen-, és huszonévesek számára is megfizethetőnek látszik.

További problémát jelent az a speciális helyzet, hogy a drog egy viszonylag átjárhatóbb határon át jut be hazánkba, s így a drogszállítmányok jobban elkerül(het)ik a szigorúbb és rendszeresebb ellenőrzést. E kérdés megoldása viszont már nem egészségügyi, hanem állami, rendészeti feladat (lenne).

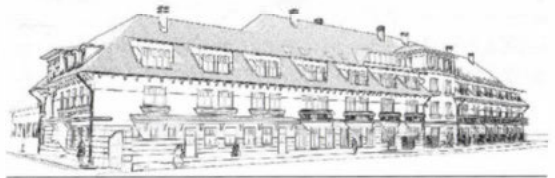
**IRODALOM:** 1. Beyers, C. E.: Rapid recovery from Ecstasy intoxication. *S. A. Med. J.*, 2001, 91, 708-709. – 2. Cami, J., Farre, M., Mas, M. és mtsai: Human pharmacology of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine („ecstasy”): psychomotor performance and subjective effects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 20, 455-466. – 3. Connor, T. J., Connolly, D. B., Kelly, J. P.: Methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, „Ecstasy”) suppresses antigen specific IgG(2a) and INF-gamma production. *Immunol. Lett.*, 2001, 78, 67-73. – 4. De La Torre, R., Farré, M., Ortuno, J., és mtsai: Non-linear pharmacokinetics of MDMA („ecstasy”) in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 49, 104-109. – 5. Gerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, G., és mtsai: Serotonergic function after (±)3,4-methylene-dioxymethamphetamine („Ecstasy”) in humans. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, 1-9. – 6. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition, P. 2148, McGraw-Hill, New York, 2001. – 7. Kalant, H.: The pharmacology and toxicology of „ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ*, 2001, 165, 917-928. – 8. Lester, S. J., Baggott, M., Welms, S., és mtsai: Cardiovascular effects of 3,4-

Methylene-dioxymethamphetamine. A double-blind, placebo controlled trial. *Ann. Int. Med.*, 2000, 133, 969-973. – 9. MacInnes, N., Handley, S. L., Harding, G. F.: Former chronic methylene-dioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) users report mild depressive symptoms. *J. Psychopharmacol.*, 2001, 15, 181-186. – 10. NIDA. (National Institute on Drug Abuse, USA.): Ecstasy, 13547. URL: <http://www.nida.nih.gov>. – 11. McCann, U. D., Ricaurte, G. A., Molliver, M. E.: „Ecstasy” and serotonin neurotoxicity: new findings raise more questions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, 58, 907-908. – 12. Pacifici, R., Zuccaro, P., Lopez, C. H. és mtsai: Acute effects of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 2001, 296, 207-215. – 13. Ricaurte, G. A., Yuan, J., Hatzidimitriou, G. és mtsai: Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA. *Science*, 2002, 297, 2260-2263. – 14. Shibolet, O., Kalish, Y., Gillis, S. és mtsai: Hepatic and hematological complications following ecstasy usage. *Harefuah*, 2001, 140, 911-914. (Hebrew.) – 15. Ujváry I.: Az amfetamin-típusú drogok kultúrtörténete, kémiája, farmakológiája és toxikológiája. *Psychiat. Hung.*, 2000, 15, 641-687. – 16. UNODCCP (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention, Austria): Terminology and information on drugs. URL: <http://www.undcp.org> – 17. UPSU (University of Plymouth, UK): „Ecstasy”. URL: <http://www.area51.up.su.plym.ac.uk>. – 18. VPOP: URL: <http://www.vam.hu> – 19. Weir, E.: Raves: A review of culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ*, 2000, 162, 1843-1848.

(Bálint Gábor Sándor dr., Szeged, Pf. 427. 6701  
e-mail: BALINT@nepsy.szote.u-szeged.hu)

## ŐSZIKÉK NYUGDÍJAS APARTMANHÁZ

Kecskemét, Görbe u. 3.



Kecskemét, nyugodt, csendes kertvárosi övezetében, időskorúak számára épülő apartmanházban, orvosi rendelő ELADÓ!

A 4 szintes épületben 78 db öröklakás kerül értékesítésre a beruházó által. A lakások legtöbbször kis alapterületű garzonlakás, de a nagyobb lakások is megtalálhatóak az épületben. A házban 24,0 m<sup>2</sup>-től található megvásárolható öröklakások. Az épület földszinti részén kerülnek kialakításra a nagyobb közösségi helyiségek. A 80,0 m<sup>2</sup>-es társalgó-étkező, a 150 adagos konyha, a portaszolgálat, a klubhelyiség mind a szolgáltatások ellátását biztosítják. A földszinten kerül kialakításra az orvosi rendelő is.

Amennyiben felkeltettük érdeklődését keresse az alábbiakban megadott telefonszámokon értékesítési munkatársunkat.

**Az épület várható átadása: 2007. június**

**BAUSYSTEM**  
ÉPÍTŐIPARI KFT.

**Ingatlan Értékesítési Iroda**

**ÉRTÉKESÍTÉS, INFORMÁCIÓ:**

6000 Kecskemét, Munkácsy 19.  
Tel.: 76/504-972, 30/488-6364  
Fax: 76/484-499, 76/484-501  
E-mail: [bausysk@axelero.hu](mailto:bausysk@axelero.hu)  
Web: [www.bausystem.hu](http://www.bausystem.hu)



# A Renitec-család új tagja

A célértékek könnyebben elérhetőek

**Nagyobb vérnyomás-csökkentő hatás<sup>1</sup>**

- + 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, duplavak hatékonysági és tolerálhatósági vizsgálat 402 (18–80 éves) kezeletlen vagy kezelt enyhe és közepes súlyos 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 vérnyomáscsökkentés nagyságát a randomizációkor mért értékhez képest tüntettük fel.

\*20 mg enalapril

Referencia: 1. 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** MSD Magyarország KFT.  
1123 Budapest, Alkotás út 50., Tel.: 224-8200, Fax: 224-8288

**20 mg enalapril maleát + 6 mg hidroklorotiazid, MSD**

**Renitec® Plus** 







## Hagyományos és fémprotézisek oesophago-gastrointestinalis alkalmazása

Solt Jenő dr.<sup>1</sup> és Heiner Judit dr.<sup>2</sup>

Baranya Megyei Kórház, Pécs, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Beró Tamás dr.)<sup>1</sup>  
Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Grexa Erzsébet dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** Az endoszkópos protézis behelyezés a malignus daganat által okozott oesophago-gastrointestinalis stenosisok palliatív kezelésének fontos módszere. A hagyományos protézisek mellett az elmúlt 10 évben a fémprotézisek alkalmazása is egyre jobban terjed. **Beteganyag és módszer:** A szerzők 1991. szeptember és 2002. november között hagyományos és fémprotézisek implantációjával szerzett tapasztalataikat foglalják össze. Az elmúlt 11 évben 152 betegbe 180 protézist implantáltak. Ezek közül 130 hagyományos, 50 fémprotézis volt. A hagyományos protéziseket 17–18 mm-ig történő ballonos és Savary-bougie tágítást követően ballonkatéteres introducerrel implantáltak. Fémprotéziseket 14 mm-ig történő ballonos tágítás után helyezték be. A stenosis hátterében 61 esetben inoperábilis vagy recidiváló nyelőcsőrák, 45-ben gyomortumor, 38-ban nyelőcső-compressiót vagy -infiltrációt okozó tüdő tumor, hétben emlőtumor és egyben vesetumor mediastinalis metastasisai álltak. A protézisek közül 111-et a nyelőcsőbe, 24-et a cardiába, hármat a gastroenteralis, nyolcat az oesophagojejunalis, hatot a jejunalis stenosisba implantáltak. **Eredmények:** A stent hatására a betegekben a dysphagia súlyosságát jelző pontszám átlagosan 2,85-ről (SD = 0,7) 1,0-re (SD = 0,6) csökkent. A betegek közül 33-nak volt oesophago/gastro-respiratoricus/mediastinalis/thoracocutan fistulája, melyből 26-ot fémprotézissel, 7-ből 5-öt hagyományos protézissel sikeresen zártak. Hagományos stenteknél súlyos korai szövődmény (8/130) 6,2%-ban (5 perforatio, 2 hydropneumothorax, 1 mediastinalis és subcutan emphysema) lépett fel. Nyolcból 4 drenálásra, 3 konzervatív kezelésre gyógyult, 1 beteg meghalt. Ötven fémstent-implantációban részesült beteg közül 1-nél súlyos korai szövődmény, mellkasi empyema lépett fel, aki sebészi drenázst követően meghalt. Késői súlyos szövődményként 2 betegben a hagyományos stentek tölcserénél 3 oesophago-trachealis fistula, 2 betegnél Wallstent mellett masszív vérzés jelentkezett. Stentdislocatio (17/152) és stentobstructio (15/152) összesen (32/152) 21%-ban fordult elő. **Következtetés:** A szerzők a módszerükkel a hagyományos protézisek implantációja során alacsony kockázati arány mellett jó eredményeket értek el. Fémstentek a könnyebb behelyezés mellett kevésbé terhelik a beteget, csökkentik a korai, súlyos szövődmények kockázatát, bővítik a protézisek alkalmazási körét, de a késői szövődmények gyakoriságában a módszerek között lényeges különbség nincs.

**Kulcsszavak:** palliatív kezelés, malignus stenosis, protézis, fémstent

**The oesophago-gastrointestinal application of traditional and metal prostheses.** *Introduction:* The endoscopic prosthesis implantation in malignant oesophago-gastrointestinal stenoses is an important palliative therapeutic method. Even with traditional prosthesis placement in the last 10 years the application of metal prosthesis is more and more frequent. *Patients and methods:* In this article the authors summarise their experiences with traditional and metal prosthesis implantations between September of 1991 and November of 2002. In the last 11 years 180 prostheses were implanted for 152 patients. Out of these 130 were traditional and 50 were metal prosthesis. The traditional prostheses were implanted with balloon catheter introducer following dilatation up to 17–18 mm with balloon and Savary bougie. The metal prostheses were implanted after balloon catheter dilatation up to 14 mm. The cause of stenosis in 61 cases were inoperable or recurrent oesophageal cancer, in 45 gastric cancer, in 38 cases oesophageal compression or infiltration by lung cancer, mediastinal metastases due to breast cancer in 7 and kidney cancer in 1 case. 111 prostheses were implanted in to the oesophageal, 24 cardiac, 3 gastro-enteral, 8 oesophago-jejunal, 6 jejunal stenoses. *Results:* Due to the stent implantation the patients average dysphagia score decreased from 2,85 (SD = 0,7) to 1,0 (SD = 0,6). From our patients 33 had oesophago/gastro-respiratoric/mediastinal/thoracocutaneous fistula. Out of these 26 were successfully closed with metal prosthesis and 5 out of 7 with traditional prostheses. The severe early complications with traditional prosthesis (5 perforation, 2 hydropneumothorax, 1 mediastinal and subcutaneous emphysema) were in 6,2% of the cases. From 8 patients 4 healed after drainage, 3 following conservative therapy and 1 died. Early, severe complication, thoracic empyema was observed in one patient from 50 implanted metal stent. The patient died after surgical drainage. In 2 patients as a severe late complication with Wallstent, severe bleeding occurred, and in 2 patient at the funnel of a traditional stents, 3 esophago-tracheal fistulas developed. Furthermore there were stent dislocations (17/152) and stent obstructions (15/152) all together (32/152) in 21% of the cases. *Conclusions:* The implantation of traditional prostheses method used by the authors runs with low risks and gives good results. Implantation of metal stent is easier, less burden for the patient and considerably decreasing the risk of early, severe complications, widening the application territory for prostheses. In the frequency of late complication however there is no significant difference between the methods.

**Key words:** palliative treatment, malignant stenosis, prosthesis, metal stent



A malignus nyelőcsődaganatok többsége felismeréskor már inoperabilis. A betegek ötéves átlagos túlélése mintegy 5–12% (14). A fentieken kívül a cardia, gyomor, tüdő inoperabilis és recidív tumorai és a mediastinum térfoglaló folyamatai is nyelőcső-obstrukciót idézhetnek elő. A tumoros nyelőcső-szűkületek 5–28%-ban oesophago-respiratoricus fistula jelentkezik (13, 7, 11, 15). A protézisimplantáció fontos szerepet játszik a nyelőcső-obstrukció és oesophago-respiratoricus fistulák palliatív kezelésében. Alkalmazása olyan malignus, inoperabilis stenosisban indokolt, mely a beteg számára a darabos és részben már a pépes étel fogyasztását is nehezzé vagy lehetetlenné teszi. Kontraindikációt jelent az olyan proximális nyelőcsőstenosis, mely a felső nyelőcső-sphincterhez (UES) olyan közel esik, hogy a beültetett protézis az UES záródását és a stent elviseletét lehetetlenné tenné.

Malignus stenosisokban tágitástól csak átmeneti javulás, az ezt követő protézis implantációtól tartós eredmény várható. A hagyományos protézisek műtét nélküli behelyezésének előnyei a műtéti behúzáshoz képest vitathatatlanul váltak, azonban továbbra is a betegek megterhelésével és súlyos szövődmények kockázatával jár. Ezek csökkentésére az elmúlt 11 évben különböző típusú, összenyomható fém- és speciális műanyag protéziseket fejlesztettek ki. A protéziskezelésben alkalmazott módszereinket a megoldandó szűkületek sajátosságai, a gyorsan fejlődő technika és az új eszközök elérhetősége szabta meg. Az alábbiakban az általunk használt hagyományos és különböző típusú fémprotézisekkel 1991. január és 2002. november között szerzett tapasztalatainkat foglaljuk össze.

## Betegek és módszer

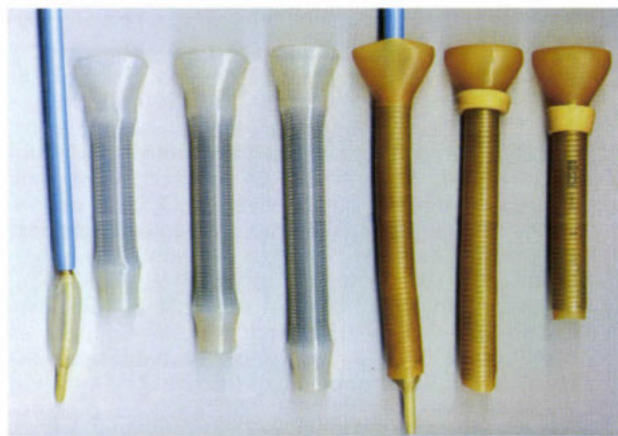
A hagyományos protézisek műtét nélküli implantációja leggyakrabban a Savary–Gilliard-tágítást és Nottingham (1), Dumon–Gilliard (9), Amsterdam metal introducert (25), míg mások merev oesophagoszkópot (12) vagy fiberoszkópot (4, 11) is alkalmaznak. Mivel régiókban korábban protézisimplantációt nem végeztek, új utakat kerestünk. Ezek az előtágítás, mind a protézisbehelyezés módszereit is érintik, ezért részletesen ismertetjük.

### Hagyományos protézis behelyezés módszere

A kezelés előzetes felvilágosítás és írásbeli beleegyezés után helyi érzéstelenítésben és iv. Dolargan hatásban, a beteg bal oldali testhelyzetében történik. Atraumatikus vezetődrót levezetése után 15 majd 18 mm átmérőig ballonkatéteres tágitást végzünk. Ez tájékoztat a szűkület hosszáról, átmérőjéről és a stenosis tágulékonyágáról. A tágitás után az endoszkóp is átjut a szűkületen, és oesophago-gastro-duodenoszkópiát végzünk. Látjuk a tumoros szűkület jellegét, tágitás utáni átmérőjét, hosszát, proximális és distalis szélének a nyelőcső bemenetétől és a cardiától mért távolságát, tágitás okozta esetleges sérülés, fistula jelenlétét. Röntgen alatt az endoszkóp végénél bejelöljük a szűkület felső és alsó szélét. A ballonnal elért kellő átmérő ellenére – a tágitás radier jellege miatt – a

protézis többnyire még nem vezethető át a stenosison. Ezért a szűkületet – az alkalmazandó protézis átmérőjétől függően – 15–18 mm átmérőig Savary–bougie-val is tágítjuk, mely 1–2 mm-rel meghaladja az implantálandó protézis külső átmérőjét.

Ez után egy ballon introducert (Wilson-Cook protézis repositioner) helyezünk a protézis distalis végébe úgy, hogy a ballon kissé túlérjen rajta (1. ábra). A ballont hígított kontrasztanyaggal, 3 atm nyomással töltjük fel. A fecskendő és manométer közötti csapot zárjuk, így a ballonban levő folyadék nyomását folyamatosan mérjük. A ballon introducer a protézisben olyan erővel rögzül, hogy a súrlódás megakadályozza annak elcsúszását. A protézisen túlértó ballon kúpos vége biztosítja a protézis atraumatikus, bougie-szerű bevezetését.



1. ábra: Ballon introducer, hagyományos Cook-, vékony és vastagabb gumigyűrűvel ellátott Rüsck-protézisek

Az introducer-protézis egységet röntgenkontroll alatt a vezetődrót irányításával a szűkületbe toljuk. A protézis distalis részének a szűkületen való átjutását rendszerint kisebb-nagyobb zökkenés jelzi. Röntgenátvilágítással ellenőrizzük jelzésünk és stent proximális részének helyzetét. Optimális esetben a protézis és tölcser átmenet 1–2 cm-rel van a szűkület, illetve a tumoros folyamat fölött. Ekkor a ballonnól leszívjuk a kontrasztanyagot. A vezetődrótot visszahagyva úgy távolítjuk el az introducert, hogy a stent helyzete ne változzon. Ez után endoszkóppal ellenőrizzük a tölcser alakját és a fogsortól való távolságát. Szükség esetén a protézis helyzete még korrigálható. Ezt követően a vezetődrótot is eltávolítjuk, és a status rögzítésére kétirányú mellkas-röntgenfelvételt készítünk. Ezt követően a beteget szorosan obszerváljuk. Panaszmentesség és láztalanság esetén a per os táplálást 3 óra múlva kezdjük. Kontroll nyelési vizsgálatot általában másnap végzünk. Erős fájdalom, láz, dyspnoe, subcutan emphysema esetén azonban – perforáció gyanúja miatt – sürgősséggel gastrografinos nyelési röntgenvizsgálatot végzünk. Sérülés, perforáció esetén egyedi mérlegelés alapján konzervatív vagy műtéti beavatkozást alkalmazunk. A ballon introducer nem csak protézis behelyezésére, hanem repositiójára és eltávolítására is alkalmas.

A különböző típusú fémprotézisek (Strecker, Gianturco, Ultraflex stent és Wallstent) implantációjának módszereit korábban már részletesen közöltük (17, 18, 20, 21, 22), ezért ismertetésüktől most eltekintünk.

A fenti tevékenységünk főbb állomásait az alábbi időpontok és módszerek jelzik:

1991. sept.: Strecker-stent behelyezése malignus gastroenterostoma stenosisba (17).



1992. márc.: bevont Gianturco Z stent implantáció (18, 19).  
 1992. aug.: nitinol (Ultraflex) stent alkalmazása (20).  
 1993. febr.: Häring-protézis (Rüsch) behelyezése ballonos introducerrel.  
 1994. ápr.: Wallstent-implantáció (21, 22).  
 1997. okt.: Oesophagorespiratoricus fistula zárása bevont Gianturco Z stenttel (23).

A hagyományos és fémprotézisek főbb jellemzőit táblázatban foglaljuk össze (1. táblázat).

1. táblázat: Hagyományos és fémprotézisek összehasonlítása

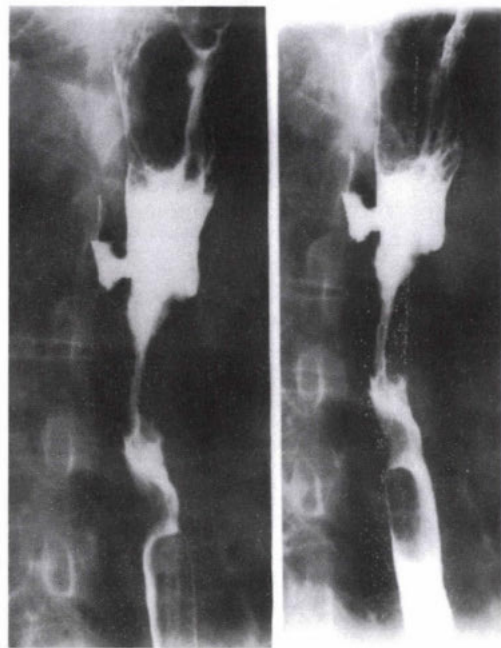
Protézis típusa	Hagyományos	Fémstent
Ár	olcsóbb	10× drágább
Előtágítás	14–17–18mm	12–14mm
Belső átmérő	9–12mm	14–16–20mm
Behelyezés	nehezebb	könnyű
Korai szövődmény	magasabb	alacsony
Beteg megterhelése	jelentős	kicsi
Késői szövődmény	gyakori	gyakori
Reinterventio	40–60%	40–60%
Eltávolítás	lehetséges	ritkán
Korrektció újabb stenttel	ritkán	gyakrabban
Hospitalisatio	hosszabb	rövidebb

## Betegek

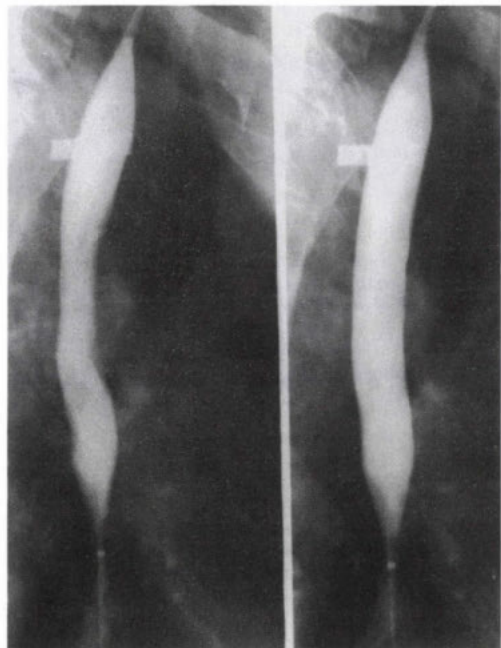
Eddig 152 betegbe 180 különböző típusú protézist implantáltunk. A betegek átlagos életkora 64 (38–90) év volt. A férfi nő arányt 3,2:1-nek (116/36) találtuk. A stenosis hátterében 61 esetben inoperábilis vagy recidiváló nyelőcsőrák, 45-ben inoperábilis vagy recidiváló gyomortumor, 38-ben nyelőcsőkompressziót, vagy infiltrációt okozó tüdő tumor, hétben operált emlőtumor és egyben vesetumor mediastinalis metastasisai álltak. A 152 betegben 206 előtágítást végeztünk. 111 stentet a nyelőcsőbe, 24-et malignus tumor által okozott cardiastenosisba, nyolcat oesophagojejunalis, hármát gastrojejunalis, illetve hatot jejunalis stenosisba implantáltunk. A 111 nyelőcsőstenosis közül 11 a felső, 71 a középső, 29 az alsó harmadban volt. A behelyezett protézisek típus szerinti megosztását táblázatban foglaltuk össze (2. táblázat). A 97 Rüsch-stent közül az utolsó 50-ben a tölcser alá – a distalis dislocatio megelőzésére – 22 vagy 25 mm átmérőjű gumigyűrűt húztunk. A gyári gumigyűrűt megfizettük és a vágott éleket lekerekítettük. Egy protézist 129 betegbe, kettőt 11 betegbe (kettőbe 2 hagyományos, hatba 2 fémprotézis, háromba hagyományos + fémprotézist), 3 hagyományos protézist 1 betegbe implantáltunk. Stentcsere 13 betegnél történt. A proximális stenosisoknál Ultraflex vagy Gianturco fémpstentet, illetve 5-ben levágott tölcserű, – a dislocatio megakadályozására proximális gyűrűvel ellátott – Rüsch-pro-

2. táblázat: Az implantált protézisek típus szerinti megoszlása n = 180

Protézis típusa	Esetszám
Hagyományos protézisek:	130
Rüsch-protézis:	97
Wilson–Cook-protézis:	33
Fémprotézisek:	50
Bevont Gianturco Z stent	38
(Wilson Cook, FerX®-Ella Cs):	
Wallstent: (4 részben bevont)	6
Ultraflex (nitinol, csupas):	5
Strecker-stent (tantalum, csupas):	1



2. ábra: 64 éves férfi nyelési vizsgálata során 8 cm hosszú, 4–5 mm átmérőjű, irregularis tumoros szűkület felett praestenotikus tágulat és 1 cm átmérőjű oesophagomediastinalis fistula



3. ábra: Tumoros nyelőcsőszűkület tágítása 18 mm átmérőjű ballonkatéterrel

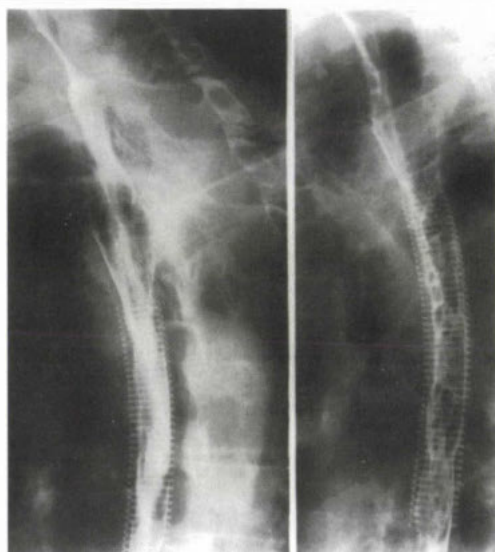
tézist alkalmaztunk. Kettős, légúti és nyelőcsőstent behelyezésére 3 betegben került sor. Egy betegünknek légúti stent után került sor a nyelőcsőprotézis behelyezésére, míg két másik betegnek nyelőcső protézis után később vált szükségessé a légúti stentelés.

152 beteg közül 33-ban (21,7%) oesophago/gastrorespiratoricus/mediastinalis/thoraco-cutan fistula és szűkület miatt történt a stentbeültetés. Közülük 26 oesophagorespiratoricus (17,1%), 5 oesophagomediastinalis, 1 oeso-

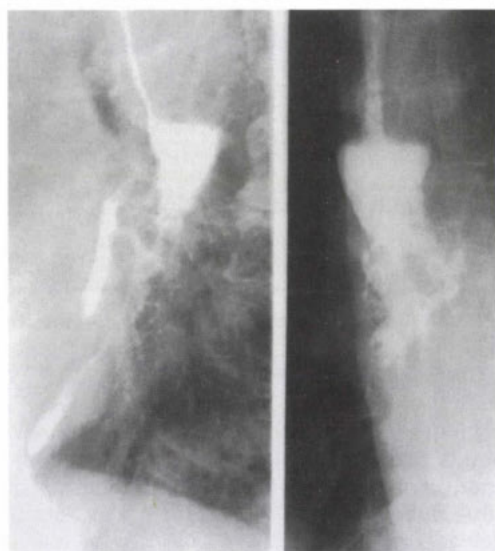


phago-thoraco-cutan, 1 gastrorespiratoricus fistulának bizonyult. A fistulás betegek átlagos életkora 56,6 (42–72) év, férfi nő arány 28/5 volt. A szűkület hátterében 22 esetben nyelőcső-, tízben tüdőtumort, egyben vesetumor metastasisát igazoltuk. Zárására 7 betegben hagyományos (2–4. ábra), 26 esetben bevont fémprotézist (25 Gianturco, 1 Wallstent) alkalmaztunk (5. és 6. ábra).

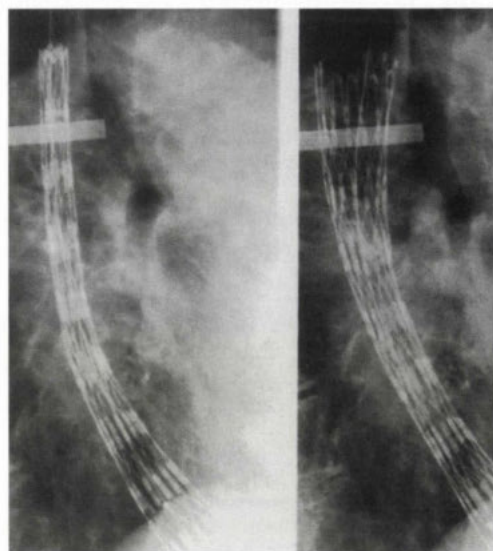
Antibioticumot csak perforációkor, annak gyanúja, oesophagorespiratoricus fistula, társuló pneumonia és lázas állapot esetén adtunk. Az értékelésnél a dysphagia mértékét 0–4 közötti dysphagiaponttal (0: normál nyelés; 1: darabos étel időnként elakad; 2: csak pépeset tud enni; 3: csak folyékonyat tud fogyasztani; 4: nyelésképtelen) jellemeztük. A statisztikai elemzéseknél az átlag és standard deviáció, valamint Pearson-féle  $\chi^2$ -próbát, illetve a Fischer-féle exact tesztet alkalmaztunk.



4. ábra: A fistulanyílás és tumoros nyelőcsőstenosis hagyományos Cook-stenttel való áthidalása után a nyelési vizsgálat normális passzázst mutatott



5. ábra: 72 éves nőbeteg gastrografinos nyelésvizsgálata során súlyos, tumoros nyelőcsőstenosis látszik zezugos mediastinalis és oesophagobronchialis fistulával



6. ábra: Ballonkatéteres tágitás után a tumoros szűkületet bevont Gianturco-féle fémstenttel hidajuk át

## Eredmények

A stentimplantáció technikailag minden betegnél sikeres volt. A betegek nyelési panaszja nagyfokban csökkent. A fistulamentes betegek dysphagia scoreja 2,9-ről (SD = 0,7) 1,2-ra (SD = 0,5) csökkent. Funkcionálisan 7 esetet tekintünk sikertelennek. Egy beteg a gyors leromlás miatt már nem tudott nyelni, aspirált, ezért a protézisen keresztül szondát vezetünk le. Három betegben a szűkület alatt további jejunalis stenosis volt. Egy betegben a kemény, excentrikus, endophyticus tumorrecidiva a Gianturco Z stentet megtörte, amit nem tudtunk korrigálni. Két sikertelen fistulazárás történt hagyományos stenttel.

A 33-ból 31 beteg fistuláját zártuk. A két sikertelen eset (2/7) hagyományos protézisnél fordult elő. Az egyiknél a proximális stenosis miatt a Rüscher-protézis tölcsére összenyomódott. A másiknál a nagy fistulanyílás miatt a gyomor felől, distalis irányból történt az aspiráció. Fémstenttel a fistulát mind a 26 esetben sikeresen zártuk. A hagyományos és fémstentek fistulazárási hatékonyságát összevetve a különbség szignifikáns volt ( $p = 0,040$ ). Dysphagia scorejukat külön is elemezve 2,6-ről (SD = 0,7) 0,4-re (SD = 0,5) csökkent.

A súlyos korai és késői szövődeményeket és a dysphagiát okozó komplikációkat táblázatokban foglaltuk össze (3. és 4. táblázat). Súlyos, korai szövődeményként hagyományos protézis mellett öt betegnél nyelőcsőperforációt, kettőnél hydro-pneumothoraxot, egynél mediastinalis és subcutan emphysemát találtunk. Közülük négy beteg sebészeti drenázs után, 3 – köztük 2 perforációt elszenvedett – konzervatív kezelés hatására gyógyult. Egy perforációt elszenvedett beteg meghalt. Fémstent mellett 1 mellkasi empyema lépett fel, a beteg drenázst követően



**3. táblázat:** Súlyos korai és késői szövődmények és megoldásuk, ill. kimenetelük

**Súlyos korai komplikációk: 9/152 (5,9%)**

1. Perforáció: 5 → 2 drenázs, 2 konz. terápia, 1 exitus
2. Hydropneumothorax: 2 → drenázs
3. Mediast. és subcutan emphysema: 1 → konz. terápia
4. Empyema thoracis: 1 → drenázs → exitus

**Súlyos, késői komplikációk: 4/152 (2,6%)**

1. Oesophagoresp. fistula: 2 beteg, 3 fistula a tölcsernél újabb → stent
2. Oesophagoaorticus fistula: 1 (13. hónapban, Wallstent)\*
3. Exsanguinatio a nyelőcsőtumorból: 1 (7. hónapban, Wallstent)\*

\* = a jelzett időpontban vérzés miatt meghalt

**4. táblázat:** Dysphagiát okozó komplikációk

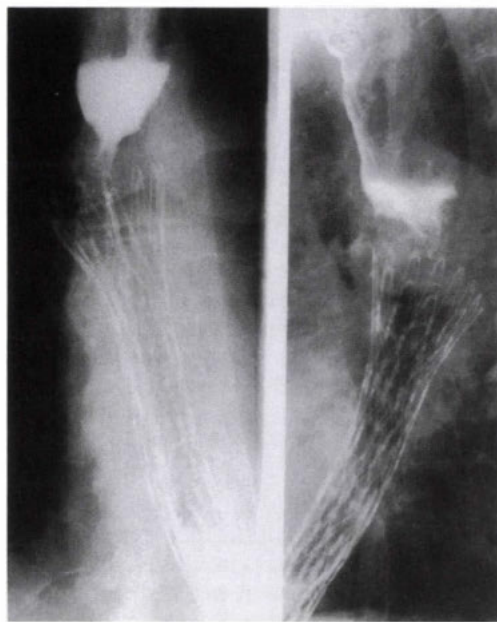
**Benövés és dislocatio: 32/152 (21%)**

Benövés:	15 (9,8%)	Dislocatio:	17 (11,2%)
felül:	8	proximalis:	7
középen:	2	distalis:	10
alul:	5		

meghalt. A hagyományos és fémstentek implantációja után a súlyos, korai szövődmények terén észlelt klinikai különbség anyagunkban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ( $p = 0,252$ ). Kettő betegnél észlelt közepesen mély nyelőcsőbepedés konzervatív kezelés eredményeként gyógyult. Két beteg stentimplantáció utáni tisztázatlan eredetű láza antibiotikumadását követően szűnt. Súlyos, késői szövődmenyként egy betegnél oesophago-respiratoricus fistula miatt implantált hagyományos Cook-protézis a tölcser szegélyénél további két oesophago-trachealis fistula jelentkezett, melyeket köztidarabban ellátott újabb hagyományos Cook protézisekkel sikeresen kezeltük. Egy Rüscht-protézist tölcserénél jelentkező fistula miatt bevont Gianturco-stentre cseréltük. Két Wallstent implantation átesett betegnél észleltünk késői, súlyos vérzéses szövődmenyt. Az egyik a 13. hónapban oesophagoaorticus fistulából, a másik a 7. hónapban nyelőcsőtumorból vérzett el.

A stentvégeknél vagy a stentben reaktív szövetproliferatio vagy tumoros progresszió okozta stenosis 15 esetben jelentkezett. Ezt – a szűkület ballonos tágítása után – a protézis szűkületbe való húzásával, tolásával vagy második stenttel (7 és 8. ábra), illetve stentcserével korrigáltuk. Tumorbenövés két betegben, csupasz fémstent mellett fordult elő, melyet a tumor roncsolásával (16), illetve újabb fémstenttel (20) kezeltük.

Hét betegnél észleltük a protézis proximalis, 10-nél distalis dislocatióját. Proximalis dislocatiónál a protézisek repositiójára vagy cseréjére került sor. Distalis dislocatio 6 Rüscht-protézisnél és 4 bevont Gianturco-stentnél fordult elő. A nyelőcső újabb tágítása után a Rüscht-protéziseket a gyomorban hurokkal megfordítottuk, hurokkal vagy a ballonos introducerrel eltávolítottuk, és hosszabb, illetve más típusú protézisre cseréltük ki. Az első 47 Rüscht-stentből 5 csúszott a gyomorba. Ettől kezdve a tölcser alá 22 mm, vagy 25 mm átmérőjű gumigyűrűt



**7. ábra:** Tumoros túlnövés okozta súlyos nyelőcsőszűkület a protézis részleges distalis dislocatiója után



**8. ábra:** A nyelési vizsgálat a kettős fémstenten át normális nyelőcsőpasszázst igazolt

húzzunk. Az ezután implantált 50 Rüscht-stentből csak 1 csúszott a gyomorba. A különbség statisztikailag azonban nem volt szignifikáns ( $p = 0,078$ ). A 4 Gianturco stentből egyet endoszkóposan a gyomorból, egyet műtétrel a vékonybélből távolítottunk el. Jejunalis stenosisból lecsúszott stent a beteg haláláig az alatta levő további stenosis felett maradt. A negyedik Gianturco-stent csak kissé csúszott lejjebb, ezért újabb stenttel toldottuk meg.

Anyagunkban stentimplantációval kapcsolatban 2 korai halálozás volt. Egy harmadik – előzőleg inter-



mediar coronaria szindróma miatt kezelt – betegünk egy oesophago-respiratoricus fistula miatti fémstent-implantáció másnapján meghalt. Sectionál szívinfarctust találtak.

## Megbeszélés

A protézis ára, elérhetősége, átmérője, tölcserkialakítás és bizonyos szövődmények könnyebb kezelhetősége miatt rutinszerűen hagyományos, rendszerint Häring- (Rüsch) protézist implantáltunk. A Cook-stent mellett jobb alapanyaga, kisebb diszlokációhajlama, ellene – bár vékonyabb változata is van – a nagyobb külső átmérő szolt. Rövid tölcserű (low profile) változata elsősorban oesophago-respiratoricus fistula és proximális szűkület esetén használható. A nyelőcsőmucosának nekifekvő tölcser sajnos egyben fokozza a nyelőcsőmucosa decubitusának, illetve az oesophago-respiratoricus fistula kialakulásának veszélyét is. A Rüsch-stent tölcseré puhább, kevésbé okoz decubitust, viszont összenyomódva könnyebben csúszik a szűkület alá. Ezt a későbbiekben gumigyűrűvel előztük meg. Hatására a Rüsch-stent distalis dislocatiójának gyakorisága 5/47-ről (10,6%) 1/50-re (2%) csökkent. A kombinált ballonkatéteres és Savary-féle előtágítás után a hagyományos (Rüsch, Cook) protézisek ballonos introduccerrel történő implantációjánál 5-ben kimutatottan, 3-ban valószínűsíthetően perforáció (8/130, 6,2%) lépett fel. Közülük 4 drenálásra, 3 konzervatív kezelésre gyógyult. Egynél perforáció miatt a rosszul záró Rüsch-protézist Gianturco-stentre cseréltük. Egy elesett állapotú, perforációt elszenvedett betegünk meghalt (0,8%).

Az irodalmi adatok szerint hagyományos protézis-implantáció során a perforáció 6–8–15%-ban fordul elő (5, 25, 26) és az ezzel kapcsolatos halálozás 3–10% (26, 15, 5). Ez elsősorban nagy, 17–18 mm átmérőig történő tágításnak a számlájára írható. Ezt igazolja Soehendra munkacsoportjának eredménye, akik átlagosan 2 (1–5) bougie tágítás után 71 betegben 9–14 mm átmérőjű, közülük 50-ben 12 mm átmérőjű Tygon-protézist implantáltak. A fokozatos és kisfokú tágítás után perforációt, implantációval kapcsolatos mortalitást nem észleltek. Dislocatio 11%-ban, tumortúlnövés 6%-ban fordult elő. Reintervencióra 38%-ban került sor (2). A korai és súlyos szövődmények vonatkozásában az eredményeik már a fémstentekkel is összevethetőek. *Meydeo* anyagában 259, 16 mm átmérőjű, puha, műanyag stent implantációjának hatására a dysphagia súlyosságát jelző pontszám 3,2-ről 1,2-re csökkent (14). A betegek 28%-ának volt oesophago-respiratoricus fistulája. A tágítást minimum két lépésben, 15 mm átmérőig végezték. Korai súlyos komplikáció 4,3%-ban, perforáció 3,1%-ban, a beavatkozással kapcsolatos halálozás 3,9%-ban fordult elő. Három, ismeretlen ischaemiás szívbetegekben szenvedő beteg a procedura után szívinfarctusban halt meg. Ötben (1,9 %) a tölcsernek megfelelően oesophagotrac-

healis fistula lépett fel. *Broice, Soehendra* és *Meydeo* eredményei az alacsony perforációs ráta tekintetében kitűnnek a nemzetközi irodalomból (2, 3, 15). Ennek oka valószínűleg az optimális stentkiválasztás és a fokozatos tágítás.

Anyagunkban a ballonos előtágítást, a ballonos introducer alkalmazását, Rüsch-stenten a gumigyűrű használatát és a fémstent szelektív alkalmazását tartjuk olyan elemnek, melyek az eddigi gyakorlathoz képest újdonságot jelentenek. Ezek hozzájárultak a nemzetközi összehasonlításban is jó eredményeinkhez. A kisebb stentátmérő és több ülésben végzett fokozatos tágítás valószínűleg tovább csökkenthetné a perforáció kockázatát (2, 14), de jelentkezésekor azonnali, lehetőleg fémstent-implantáció szükséges.

Fémstent-implantáció kapcsán egy korai súlyos szövődményt észleltünk. Nyelőcsőtumor kettős fistulája miatti fémstent-implantáció után egy betegnél mellkasi empyema lépett fel. A beteg sebészi drenázs után meghalt. Sectióra a család kérésére nem került sor. A fémprotézisek használata nemcsak a korai, súlyos szövődmények, perforációk arányát és a betegek terhelését csökkentik, hanem a protézisek alkalmazási körét is bővítik. Így a nyelőcsőfistulák, proximális, nehezen tágítható malignus nyelőcsőstenosizisok, posztoperatív oesophagointestinalis, gyomorkimeneti, duodenalis, jejunalis szűkületek ellátásában is fontos szerepet játszanak. Mi malignus szűkületekben levő oesophago-respiratoricus fistulák zárására, hagyományos protézissel nem kezelhető szűkületekben és néhány gyomorkimeneti és vékonybélstenosisban is sikerrel alkalmaztuk (18, 22, 24). Beteganyagunkban az oesophagusfistulák zárása fémstenttel szignifikánsan hatékonyabb, mint hagyományos protézissel ( $p = 0,04$ ). Anyagunkban a hagyományos és fémstentek korai, súlyos szövődményeinek összevetése során észlelt különbségek statisztikailag nem bizonyultak szignifikánsnak. Ezt részben az magyarázza, hogy a besorolás nem random módon történt. A súlyosabb, nehezebben megoldható – pl. fistulás, irradiált, nehezen tágítható – szűkületeket inkább fémstenttel kezeltük. Másrészt az alacsony szövődményráta mellett beteganyagunk nem elég nagy a végső következtetések levonására.

Irodalmi adatok szerint fémstent-implantáció után perforatio 0–3%-ban fordul elő (2). Reintervencióra azonban itt is gyakran van szükség. *Song* 119 bevont Gianturco Z stentjéből 10%-ban észlelt dislocatiót, 12%-ban stentelzáródást (24). *Ell* 25%-ban tapasztalt hasonló komplikációt (7). *Grund* Ultraflex-stentnél 66%-ban talált benövést, melyet argon plazma koagulációval kezelt (10). Dislocatio Gianturco Z stentnél, stent-csavarodás vagy elégtelen feltágulás Ultraflex-stentnél (8), utóvérzés – tapasztalatunk szerint – Wallstentnél gyakoribb.

A korai súlyos szövődményektől (perforáció, korai halálozás) eltekintve a hagyományos és fémstentek között a szövődmények, illetve a szükséges reintervenciók gyakoriságában nincs különbség. A késői szövődmények veszélye miatt csak akkor és csak olyan hosszú stentet implantáljunk, amilyen indokolt.



Anyagunkban protézissel kapcsolatos reintervencióra összességében 32 betegben (21%) került sor. Szövetproliferáció, illetve tumortúlnövés a stentek végein mindkét csoportban, de benövés csak csupasz fémstentnél fordul elő. 12 betegben egyszerre több protézist és 13 esetben stentcserét alkalmaztunk. Legegyszerűbb a fémstentek együttes alkalmazása, de közti darabban hagyományos stentek is összeköthetők. Három betegben hagyományos és fémstent kombináltunk. Egyiknél az összenyomódó nitinol stentbe hagyományos protézist raktunk, míg két másikban a hagyományos stent alatt újabb szűkületet észleltünk, amit a hagyományos protézisen átvezetett fémstenttel korrigáltunk.

A protézisek behelyezése előtti kivizsgálás során tisztázni kell a trachea és főhörgők érintettségét, szűkületét. Stridoros légzésnél vagy nyelőcsőtágítás-kor jelentkező dyspnoe, oesophago-respiratoricus fistula esetén a bronchoszkópia elengedhetetlen. Légutakat nagyfokban szűkítő tumor megkisebbitése, illetve stentelése sürgős esetben megelőzi a nyelőcsőprotézis implantációját.

Cardiastenosisban protézis jó eredménnyel alkalmazható. A distalis dislocatio veszélye azonban fokozott. A tumoros folyamat okozta hajlat miatt a stent elmozdulásra hajlamos. A gyomor distalis részét is érintő tumoros folyamat esetén a lumen hajlata, megtöretése miatt a szűkület kielégítő áthidalása még fémstenttel is nehéz (6).

Jejunalis stenosis rendszerint peritonealis carcinosis késői következménye, ezért gyakran multiplex. Ez a terápiás lehetőségeinket jelentősen korlátozza.

A jelenlegi anyagi feltételek között, egyedi mérlegelés alapján olyan stentet és olyan implantációs technikát kell alkalmazni, mellyel minél kisebb ráfordítással a lehető legjobb eredmény érhető el. Ehhez a stentek és módszerek széleskörű ismeretere és elérhetőségére van szükség, mely leginkább centrumokban valósítható meg.

A hagyományos és fémprotézisek sajátosságait elemezve úgy véljük, hogy a hagyományos protézisek használata hazánkban – elsősorban anyagi okokból – továbbra is szükséges. Speciális esetekben (pl. oesophago-respiratoricus fistulákban, proximális nyelőcsőstenosisok, postoperatív oesophagointestinalis, gyomorkimeneti, jejunalis szűkületek, fokozott perforációveszély esetén) a fémprotézisek alkalmazása nemcsak szakmailag, hanem financiálisan is indokolt. A protézis implantáció fontossága és rentabilitása akkor is nyilvánvaló, ha egyéb alternatív (sebészeti, lézer, sugár) palliatív kezelési módszerekkel vetjük össze.

**IRODALOM:** 1. Atkinson, M., Ferguson R.: Fiberoptic endoscopic palliative intubation of inoperable oesophagogastric neoplasms. *Brit. Med. J.*, 1977, 314, 266-267. – 2. Bohnacker, S., Thonke, F., Hinner M. és mtsai.: Improved endoscopic stenting for malignant dysphagia using tygon plastic prostheses. *Endoscopy*, 1998, 30, 524-531. – 3. Broyce, H. W. Jr.: Palliation of advanced esophageal cancer. *Semin. Oncol.*, 1994, 11, 186-194. – 4. Den Hertog Jager, F. C. A., Bartelsman, J. F. W. M., Tytgat, G. N. J.: Palliative treatment of obstructing esophagogastric malignancy by endoscopic positioning of a plastic protézis. *Gastroenterology*, 1979, 77, 1008-1014. – 5. De Palma, G. D., di Matteo, E., Romano, G. és mtsai.: Plastic protézis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: a controlled postoperative study. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, 43, 478-482. – 6. Dorffner, R., Renner, R., Stimakovits, J. és mtsai.: Treatment of a malignant stenosis of the corpus of the stomach with a self-expanding stent. *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 435-438. – 7. Ell, C., May, A., Hahn, E. G.: Gianturco Z-stent in the palliative tracheal fistulas. *Endoscopy*, 1995, 27, 495-500. – 8. Ell, C., May, A., Hahn, E. G.: Self-expanding metal stents for palliation of stenosis tumors of the esophagus and cardia: A critical review. *Endoscopy*, 1997, 29, 392-398. – 9. Gehrig, J., Häcki, W. H.: Palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms mit endoscopisch eingelegter Endoprothese. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1985, 115, 587-591. – 10. Grund, K. E., Stöck, D., Becker, H. D.: Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophago-gastric obstruction. *Endoscopy*, 1995, 27, 486-494. – 11. Kovács I., Kiss S., Tóth P. és mtsai.: Malignus nyelőcsőszűkületek palliatív endoscopos intubációja. *Endoscopia*, 1999, 2, 7-9. – 12. Kupcsulik P.: Új (ambulans) módszer inoperabilis nyelőcsődaganatok endoscopos intubációjára. *Magyar Sebészet*, 1990, 43, 310-317. – 13. Kupcsulik P., Balázs A., Vigváry Z. és mtsai.: Endoscopos tubus levezetés és intracavitális irradiáció inoperabilis nyelőcsődaganatok palliatív kezelésére. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 347-353. – 14. Lambert R.: Palliation of carcinoma of the esophagus: Is there a hope for cure? *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 27-40. – 15. Maydeo, A. P., Bapaye, A., Desai, P. N. és mtsai.: Endoscopic placement of indigenous plastic esophageal endoprotheses – Does it still have a role in the era of expandable metallic stents? A prospective indian study in 265 consecutive patients. *Endoscopy*, 1998, 30, 532-537. – 16. Mályi I., Solt J.: Gyomorcsonk malignus szűkületeinek laser terapiája. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1313-1316. – 17. Solt J., Papp Zs.: Strecker fémprotézis alkalmazása a gyomorcsonk kimenet recidiv, malignus szűkületében. *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 2489-2490. – 18. Solt J., Papp Zs., Moizs M.: Gianturco-S protézis implantatio oesophago-gastricus malignus stenosis áthidalására. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 409-412. – 19. Solt J., Papp Zs.: Coated metallic self-expanding (Gianturco-S) stent implantation in malignant oesophagogastric stenosis. *Endoscopy*, 1994, 26, 368. – 20. Solt J., Molnár K., Moizs M.: Nitinol (nikkel-titanium) protézis alkalmazása malignus oesophagus stenosis áthidalására. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1643-1646. – 21. Solt J., Moizs M., A. Orovcica, A. és mtsai.: Postoperative ischaemic jejunal stenosis treated with balloon catheter dilatation and/or Wallstent implantation. *Endoscopy*, 1997, 29, 409-412. – 22. Solt J., Heiner J., Gárdos A. és mtsai.: Wallstent alkalmazása a felső gastrointestinalis rendszer malignus szűkületeiben. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2349-2354. – 23. Solt J. Boros Sz., Zoltán I. és mtsai.: Malignus oesophagorespiratoricus fistula és nyelőcsőstenosis kezelése Gianturco-Z stenttel. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2447-2453. – 24. Song, H. Y., Do Y. S., Han, Y. M. és mtsai.: Covered, expandable esophageal metallic stent tubes: experiences in 119 patients. *Radiology*, 1994, 193, 689-695. – 25. Tytgat, G. N. J., Den Hertog Jager, F. C. A., Bartelsman J. F. W. M.: Endoscopic prothesis for advanced esophageal cancer. *Endoscopy*, 1986, 18, 32-39. – 26. Wilton, A., Smith, P. M.: Endoscopic intubation of oesophago-gastric malignancy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 7, 559-562.

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

**Kiadó 3 és 1/2 szobás reprezentatív lakás, garázzsal a Westend-nél.**  
Magánrendelőnek ideális, belvárosi fekvése miatt (a metró 5 perc alatt elérhető).  
Telefon: 452-0533, (06-30) 231-0098



# PERCEKEN BELÜL HAT

## AZ AKUT ALLERGIÁS CONJUNCTIVITIS TERÁPIÁJÁBAN LEGFŐBB SZEMPONT A GYORS HATÁS:

Az EMADINE szemcsepp a szemviszketést és szemvörösséget percekben belül enyhíti, monoterápiában vagy szisztémás antihisztami adjuváns terápiájaként egyaránt

AZONNALI ÉS  
HOSSZAN TARTÓ HATÁS

**EMADINE**<sup>®</sup>  
(emedasztin-difumarát 0,05%-os szemcsepp)



**Alcon**<sup>®</sup>  
ALCON Hungária Kft. 1117 Budapest, Irinyi J. u. 4-20.  
Tel.: 06 1 463-9080, Fax: 06 1 463-9081  
[www.alconlabs.com](http://www.alconlabs.com)



## Emedastin szemcsepp hatása gyermekek heveny szezonális allergiás kötőhártya-gyulladására

Endre László dr.

Központi MÁV Kórház Rendelőintézet, Gyermekgyógyászat  
(osztályvezető főorvos: Szentpéteri Judit dr.)

A heveny allergiás kötőhártya-gyulladás tüneteinek (szemviszketés, kötőhártya-vérbőség és ödéma, könnyezés) kialakulásáért nagyrészt az allergiás reakció során felszabaduló hisztamin felelős. Kezelésében ezért kitért szerep jut az antihisztamin hatású szemcseppeknek. Jelen vizsgálat célja annak elbírálása, hogy van-e azonnali kedvező hatása a szelektíven H<sub>1</sub>-receptort blokkoló emedastint tartalmazó szemcseppeknek heveny allergiás szezonális kötőhártya-gyulladásban, és ha igen, ez mennyi idő alatt alakul ki. A szerző 20 (12 fiú, 8 lány) parlagfűpollen-túlérzékenységen alapuló heveny allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő gyermeknek (életkoruk átlaga 12,3 év) a parlagfűszezonban emedastint tartalmazó szemcseppet adott. A szemviszketés és kötőhártya-vérbőség mértékét egyaránt 0-tól 4-ig terjedő skálán jellemezte (ahol a 4-es a legsúlyosabb tüneteket jelentette). Azt találta, hogy egy csepp emedastin szemcsepp egyszeri adása után a szemviszketés foka a kiindulási  $2,85 \pm 0,75$  pontról  $0,45 \pm 0,51$ -re csökkent, átlagosan 2,95 perc alatt, míg a kötőhártya vérbőség  $2,35 \pm 0,59$ -ről  $0,55 \pm 0,51$  pontra mérséklődött, átlagosan 7,7 perc alatt. A javulás mértéke mindkét tünet esetében nagyon erősen szignifikáns. Nemkívánatos mellékhatás (égő érzés a szemgolyón) egy esetben lépett fel. Megállapítható, hogy az emedastint tartalmazó szemcsepp heveny allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő gyermekek szemviszketésének és kötőhártya-vérbőségének mértékét percek alatt hatékonyan csökkenti.

**Kulcsszavak:** heveny szezonális allergiás kötőhártya-gyulladás, antihisztamin szemcsepp, emedastine

**Effects of emedastine eyedrops on acute seasonal allergic conjunctivitis in children.** The developments of the symptoms of acute allergic inflammation of the conjunctiva (itching of the eye, conjunctival hyperaemia and oedema, and lacrimation) is largely due to the histamine released in the course of the allergic reaction. A major role in its treatment is therefore played by eyedrops with an antihistamine effect. The aims of the present study were to establish whether there is a rapid effect of eyedrops containing the selective H<sub>1</sub> receptor blocker emedastine on acute seasonal allergic conjunctivitis and, if so, the time required for this effect to develop. Eyedrops containing emedastine were administered in the ragweed season to 20 children (12 boys and 8 girls) with acute allergic inflammation of the conjunctiva resulting from a hypersensitivity to ragweed pollen, the average age of the 20 children was 12.3 years (range: 5–19). The degrees of itching of the eye and of conjunctival hyperaemia were each characterised on a scale ranging from 0 to 4 (4 denoting the most severe symptoms). It was found that, after a single administration of 1 emedastine eyedrop, the degree of itching of the eye fell from the starting score of  $2.85 \pm 0.75$  to  $0.45 \pm 0.51$  within an average of 2.95 minutes, while the conjunctival hyperaemia fell from  $2.35 \pm 0.59$  to  $0.55 \pm 0.51$  in an average of 7.7 minutes. The level of the improvement for both symptoms was highly significant. An undesirable side effect (a burning sensation on the eyeball) was observed in one case. It may be stated that the eyedrop containing emedastine effectively decreases the extents of itching of the eye and conjunctival hyperaemia in children with acute allergic conjunctivitis, its effects are exerted within minutes.

**Key words:** acute seasonal allergic conjunctivitis, emedastine, antihistamine eyedrops

A kötőhártya allergiás megbetegedéseit legkevesebb 4 nagy csoportba oszthatjuk. Ezek az akut és a krónikus conjunctivitis allergica, a keratoconjunctivitis vernalis, az atópiás keratoconjunctivitis és az óriáspapillás conjunctivitis (5).

Az akut conjunctivitis allergica az esetek legnagyobb részében rhinitis allergicával jár együtt és csaknem mindig valamilyen pollen okozza. Tünete

kiváltásában legnagyobb szerepe az allergén és allergénspecifikus IgE kapcsolódásának következtében a mastocytákból felszabaduló hisztaminnak van, ezért a tünetek a hisztamin hatását tükrözik. Azaz az allergénbehatás után percek alatt kialakul a szemviszketés, kötőhártya-vérbőség, chemosis, ödéma és könnyezés. A cornea érintetlen marad, ezért nem eredményez tartós látásromlást.



Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a szezonális allergiás kötőhártya-gyulladás kezelésében az antihisztaminoknak kitüntetett szerep jut. A mellékhatások szempontjából különösen előnyös, ha a gyógyszert közvetlenül a célszervre, jelen esetben a conjunctivára juttathatjuk (4).

Jelen dolgozatban egy új, szelektív H<sub>1</sub>-receptor-antagonista antihisztaminnal, az emedastinnal szerzett tapasztalataimról számolok be.

## Betegek és módszer

A vizsgálatban 2001. augusztus 27. és október 26. között összesen 20, acut conjunctivitis allergiában szenvedő személy vett részt. Életkoruk 6 év és 21 év között, átlagosan 12,3 év volt. Közülük 12 volt fiú, 8 leány. Valamennyien allergiások voltak a parlagfű- és ürömpollenre (esetleg még másra is). Valamennyiüknek volt rhinitis allergiája is, és mind a húszan azért kapták az antihisztamin tartalmú szemcseppet, mert szemtüneteik is voltak. Miként a dátumokból kiderül, a vizsgálat túlnyomó részben az üröm- és parlagfűpollen-szezonban történt. Amennyiben az anamnézis és a klinikai kép alapján a diagnózis bizonytalan, minden esetben szemészeti szakkonzultációt kérek (ebben a 20 esetben erre nem volt szükség).

*Discepolo és mtsai* (2) ajánlása alapján a szemvizketés érzését a betegek egy 0-tól 4-ig terjedő skálán értékelték (ahol a 0 a teljes tünetmentességet, a 4-es az extrém súlyos viszketést jelent).

A kötőhártya vérbőségét (a palpebralis és bulbaris conjunctiva megtekintésével) magam minősítettem. Ennek során *Yanni és mtsai* (8) ajánlását használtam. Ezek szerint: 0 normális, 1-es rózsaszín, 2-es és 3-as a vörös különböző fokozatai, 4-es sötétvörös kötőhártya, petechiákkal.

A vizsgált készítmény az Emadine (Alcon) szemcsepp volt. Hatóanyaga az emedastin difumarat 0,05 %-os oldatban (1 ml-ben 0,884 mg emedastin difumaratot tartalmaz, ami 0,5 mg emedastinnak felel meg). 0,01% benzalkonium chloriddal tartósítják.

Valamennyi vizsgált beteg 1 csepp emedastint kapott az egyik szemébe, majd ezt követően 2 percnként ránéztem kötőhártyájukra (az alsó palpebrát lehúzva). Emellett felszólítottam őket, hogy azonnal szóljanak, amikor a kezelt szemükben megszűnik, vagy jelentősen mérséklődik a viszkető érzés. Ezt az időtartamot, és a congestio mérséklődésének kezdetéig eltelt időt is feljegyeztem.

Megkértem a betegeket, hogy számoljanak be arról is, ha valamilyen kellemetlen érzésük lenne.

Természetesen a kezelt kötőhártya állapotát minden esetben összehasonlítottam ugyanazon beteg kezeletlen kötőhártyájának képével.

A vizsgálat célja az volt, hogy elbíráljam, van-e azonnali kedvező hatása az emedastin tartalmú szemcseppnek akut szezonális kötőhártya-gyulladásban és ha igen, ez mennyi idő alatt alakul ki.

## Eredmények

A vizsgálatban szereplő 20 beteg között egy sem volt, akinek szemvizketése és a kötőhártya-vebőség ne csökkent volna a szemcsepp adása után. A

vizketés mértéke átlagosan  $2,85 \pm 0,75$  pontról  $0,45 \pm 0,51$  pontra csökkent, átlagosan rövidebb, mint 3 perc alatt. A javulás mértéke nagyon erősen szignifikáns,  $p = 1,375 \times 10^{-11}$ . A gyermekek fele számolt be arról, hogy teljesen megszűnt a viszkető érzés 2–3 perc alatt.

Kötőhártyájuk vérbősége is jelentősen mérséklődött ( $2,35 \pm 0,59$ -ről  $0,55 \pm 0,51$  pontra), de e hatás kialakulásához valamivel hosszabb időre (átlagosan 7,7 percre) volt szükség. A javulás mértéke ez esetben is nagyon erősen szignifikáns,  $p = 3,51 \times 10^{-12}$ .

Nemkívánatos mellékhatásról (égő érzés) csupán egy 11 éves fiúgyermek tett említést, de az ő szemvizketése is nagyon jelentősen mérséklődött (4 pontról 1-re, igaz a többiekhez képest aránylag hosszú idő, 8 perc alatt).

A kezelés nélküli, ún. kontroll szemekben a megfigyelés 20 perce alatt nem következett be változás.

Valamennyi gyermek valamennyi vizsgálati adata az 1. táblázatban látható.

**1. táblázat:** Egyszeri emedastin szemcsepp kezelés hatása szezonális allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő gyermekek szemvizketésére és kötőhártya-belőveltségére

Sor- szám	Nem	Kor	Viszketés		Pirosság			
			előtte	utána	előtte	utána		
1	F	10	3	0	3	2	1	8
2	F	14	3	0	2	2	0	10
3	L	15	2	0	1	1	0	6
4	L	9	3	1	3	3	1	12
5	L	17	4	1	3	3	1	10
6	L	10	2	0	2	2	0	14
7	F	7	2	0	3	3	1	8
8	F	11	4	1	8	3	1	8
9	F	21	3	0	3	3	0	10
10	F	17	3	0	3	3	1	8
11	F	6	2	0	2	2	0	6
12	F	6	3	0	4	2	0	6
13	F	19	4	1	3	3	1	8
14	F	9	2	1	2	2	1	6
15	L	10	3	1	3	2	0	6
16	F	14	3	1	4	2	0	4
17	L	11	2	1	3	2	1	6
18	L	13	2	0	3	2	0	6
19	L	12	3	1	1	2	1	4
20	F	15	4	0	3	3	1	8
Átlagosan		12,3	2,85	0,45	2,95	2,35	0,55	7,7
SD			$\pm 0,75$	$\pm 0,51$		$\pm 0,59$	$\pm 0,51$	

Nem: F = fiú; L = lány; Kor: életkor években

Viszketés előtte: a viszketés súlyosságának pontszáma a szemcsepp adása előtt

Viszketés utána: a viszketés pontszáma a szemcsepp után

Perc: a hatás kialakulásához szükséges idő, percekben

## Megbeszélés

Az emedastin difumarat antihisztamin hatását 1984-ben fedezték fel (6).

Azt *Berdy és mtsai* (1) már 1991-ben leírták, hogy a H<sub>1</sub>-receptor-antagonisták nem csupán a viszketeg-



seget, de a kötőhártya-ödémát és -erythemát is hatékonyan csökkentik.

Sharif és mtsai (7) 1994-ben – *in vitro* kísérletekkel – igazolták, hogy az emedastin igen nagy affinitással és csaknem kizárólag a H<sub>1</sub>-receptorokhoz kötődik, s a H<sub>1</sub>-receptorokkal szembeni szelektivitása az összes többi antihisztaminnál kedvezőbb.

Ugyanebben az évben Yanni és mtsai (8) tengerimalacokon végzett *in vivo* vizsgálattal bebizonyították, hogy emedastinnal meg lehet előzni és meg lehet szüntetni a vascularis permeabilitás hisztamin-nal kiváltott fokozódását az állatok kötőhártyáján. E hatás az emedastin becseppentése után már 1 perccel elkezdődik.

Ezeket az *in vitro* és *in vivo* kísérleteket (valamint minden szükséges toxikológiai, mutagenézisre és carcinogenezisre vonatkozó teljesen negatív eredményű vizsgálatot) követően a gyártó cég egy 28 tagú orvoscsoporthoz (USA, Kanada, Ausztrália, Dél Afrika, Portugália, Spanyolország, Németország, Olaszország, Franciaország, UK) kért fel a szemcsepp emberekre történő kipróbálására. Ennek során összesen 952 személy kapott emedastint, közöttük 97 (3–16 év közötti) gyermek. E vizsgálatból kiderült, hogy az emedastin hatékonyan befolyásolja a szezonális allergiás kötőhártya gyulladás tüneteit, és ez a tünetjavító hatás a kezelés 6 hete során fokozódott. Hatása rendkívül gyorsan, percek alatt kialakul. Elegendő naponta 2-szer cseppenteni és már hároméves gyermekek kezelésében is hatékony. Szisztémás mellékhatás (fejfájás) ritkábban fordult elő (6,9%), mint a placebót kapókban (12,2 %) és a kezelt betegek 5,8%-ában lépett fel helyi diszkomfortérzés, többnyire égés, viszketés vagy szárazságérzés a szemben (3).

1999-ben jelent meg Discepolo és mtsai (2) közleménye, melyben 18 allergiás kötőhártya-gyulladásban szenvedő egyén randomizált, kettős vak módszerrel, emedastin szemcseppel végzett kezelésének eredményéről számoltak be. Ennek során az emedastin hatását a ketorolacéval hasonlították össze. Először megállapították a tünetek kiváltásához szükséges allergéndózist, majd 18 betegnek emedastint, másik 18-nak ketorolacot cseppentettek az egyik szemébe. A másik szemükbe minden esetben placebo került. Ez után 10 perccel adták a megfelelő dózis allergén szemcseppet mindkét szembe, és figyelték 3, 10 és 20 perc múlva a tünetek kialakulását.

Azt tapasztalták, hogy a viszketést igen nagy mértékben (de kisebb mértékben a szemvörösség kialakulását is) kivédte az emedastin, míg a ketorolac nem.

Alapvető fontosságú megállapítás, hogy az antihisztamin tartalmazó szemcsepp kitűnő szer, de nem minden szemészeti betegség kezelésre alkalmas. Nagyon lényeges az alapos betegvizsgálat és a kórtörténet gondos kikérdezése, és ezek alapján a pontos kórisme megállapítása.

Feltétlenül hangsúlyosan említést érdemel legalább két, gyermekkorban is gyakori szemészeti kórkép, melyek az allergiás kötőhártya gyulladásához nagyon hasonló tüneteket okoznak. Egyik a kötőhártyára kerülő és szemhéj alá szoruló finom idegentest (pl. homokszemcse, ami mindkét szembe egyszerre bejuthat). A másik a veleszületett glaucoma enyhe formája, ami finom könnyezést, kötőhártya-vérbőséget, fénykerülést okoz. Ezek ellátása speciális gyermekszemészeti feladat.

A nagyon korlátozottan célzott vizsgálatból annyi biztonsággal megállapítható, hogy az emedastin szemcsepp valóban enyhíti a szezonális allergiás kötőhártya-gyulladás tüneteit, és ez a hatás a viszketés esetében kevesebb, mint 3 perc, a vérbőség csökkentésében 7–8 perc alatt kialakul.

**IRODALOM:** 1. Berdy, G. J., Abelson, M. B., George, M. és mtsai: Allergic conjunctivitis: a survey of new antihistamines. *J. Ocular Pharmacol. Ther.*, 1991, 7, 313-324. – 2. Discepolo, M., Deschenes, J., Abelson, M.: Comparison of the topical ocular antiallergic efficacy of emedastine 0.05 % ophthalmic solution in a clinical model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1999, 77 (Suppl. 228), 43-46. – 3. Emadine Product Monograph, Alcon Laboratories 1998. – 4. Endre L.: Az allergiás eredetű kötőhártya betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése. *Kórház*, 2000, 7, 224-227. – 5. Endre L., Szemere P.: A kötőhártya allergiás betegségeinek sejtes és molekuláris alapjai. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 647-651. – 6. Fukada, T., Morimoto, Y., Iemura, R. és mtsai: Effect of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 1984, 34, 801-805. – 7. Sharif, N. A., Su, S. X., Yanni, J. M.: Emedastine: a potent, high affinity histamine H<sub>1</sub>-receptor-selective antagonist for ocular use: receptor binding and second messenger studies. *J. Ocular Pharmacol.*, 1994, 10, 653-664. – 8. Yanni, J. M., Stephens, D. J., Parnell, D. W., és mtsai: Preclinical efficacy of emedastine, a potent, selective histamine H<sub>1</sub> antagonist for topical ocular use. *J. Ocular Pharmacol.*, 1994, 10, 665-675.

(Endre László dr., Budapest, Podmaniczky u. 109. 1062)

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](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.



# EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT



**HOSSZÚ TÁVON IS HATÉKONY!** ✓



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

Farsang Cs.: A hipertonia kézikönyve Medintel Könyvkiadó, 2002.



## Magyar orvosok Bécsben: Rosenthal Móric, Grünfeld József, Spitzer Sándor

### Rosenthal Móric (1833–1889)

Rosenthal rövid, mindössze 30 éves orvosi pályafutása elsősorban az elektromos áram idegéletteni hatásaira vonatkozó kutatásai miatt tartható jelentősnek.

Rosenthal Móric Nagyváradon született, ahol édesapja kereskedő volt. Szülővárosában végezte középiskolai tanulmányait, majd az érettségi után a bécsi Polytechnikumon tanult. Csak két év után iratkozott át az orvosi fakultásra. 1858-ban avatták orvossá, és 1859-ben lett a sebészet és a szülészet magisztere.

Rosenthal érdeklődése korán az ideggyógyászat felé fordult. Pályáját Ludwig Türck ideggyógyászati osztályán kezdte az Allgemeines Krankenhausban. Rendkívül gazdag irodalmi tevékenységet fejtett ki. Már 1861-ben publikált *Über Stottern* (A dadogásról) címmel. A következő évben pedig jelentős kötetben ismertette az elektroterápia alkalmazási módjait. *Die Elektrotherapie, ihre Begründung und Anwendung in der Medizin* című könyvét a téma egyik alapvetésének tarthatjuk. 1863-ban, az agydagana-tokról írott értekezése alapján egyetemi magántanárná neveztek ki.

1870-ben adta ki második nevezetes művét, a *Klinik der Nervenkrankheitent*, amely két kiadásban is megjelent, és amelyet több idegen nyelvre is lefordítottak. Ez a munka, korának színvonalán részletes képet rajzol az idegbetegségekről. 1873-ban *Die Elektrotherapie und deren besondere Verwertung in Nerven- und Muskelkrankheiten* című kötetében számolt be az ideg- és izombetegségek gyógyítása érdekében, elektromos árammal végzett kísérleteiről.

Negyvenkét éves korában, 1875-ben nevezték ki az idegbetegségek rendkívüli tanárává a bécsi egyetemen, az Allgemeines Krankenhausban pedig új klinikát létesítettek számára. Rosenthal itt dolgozott élete végéig. Klinikai tevékenységével párhuzamosan forgalmas magánrendelőt is fönntartott. Ő volt a város egyik legkeresettebb idegorvosa.

Pályafutása második felében már nem az elektroterápia, hanem az ideggyógyászat kötötte le érdeklődését. A Bécs melletti Hackingban szanatóriumot rendezett be idegbetegek számára. A hetvenes években több tanulmányt írt a hisztériáról. Freud is hivatkozott ezekre később előadásában. 1878-ban

megjelent írásai közül kiemelkedik a *Polyomyelitis anterior* és a *Diagnose und Therapie der Rückenmarckskrankheiten*. Munkásságának utolsó éveiben a gyomorbetegségekről írt, *Diagnose und Therapie der Magenkrankheiten* címmel.

Rosenthal nagy műveltségű, nagy tudású szakember volt. Krónikus nephritisben szenvedett, ez okozta korai halálát. Elektroterápiás kutatásait szintén sokoldalú, kiváló honfitársa, Benedikt Móric folytatta.

### Grünfeld József (1840–1910)

Stephan Zweig írta Búcsú a tegnaptól című könyvében, hogy a múlt század végi Bécsben a legkeresettebb orvos a nemi betegségek kezelője volt. Virágzott a prostitúció, terjedtek a nemi betegségek, ám sem megelőző, sem gyógyító eszközök nem álltak a közönség rendelkezésére.

Grünfeld József, a syphilis és a gonorrhoea első számú bécsi szakértője és sikeres kezelője a felvidéki Gyöngön született és Kassán járt középiskolába. Orvosi tanulmányait Pesten kezdte el és Bécsben promoveált 1867-ben. Érdeklődése a nemi szervek és a húgyutak betegségeire irányult, ezért Carl Ludwig Sigmund venerológiai klinikáján vállalt állást. Sigmundot, az erdélyi származású szászt és Grünfeldet, a felvidéki zsidót közös magyar kultúrájuk kapcsolta össze.

Grünfeld 1872 óta hallatlan szorgalommal, nagy munkabírással dolgozott egy olyan endoszkóp szerkesztésén, amely lehetővé tette a húgyutak megtekintését. Az első Grünfeld-féle uretroszkóp a gégeszek által használt gégetükrőkhöz hasonlított, három részből állott, s a fényt hozzá a nap szolgáltatta. Tíz év telt el, amíg egy miniatűr lámpa beszerelésével sikerült a műszert tökéletesíteni.

Grünfeld számos közleményben ismertette vizsgálati eredményeit. 1875-ben *Auto-Endoskopie der Urethra* címmel írt cikket az *Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung*ba. 1887-ben *Der Harnröhrenspiegel (das Endoskop), seine diagnostische und therapeutische Anwendung* című munkájában boldogan jelentette ki, hogy endoszkópja segítségével sikerült betekintést nyernie a női ureterszájadékba. 1881-ben Grünfeld magántanári kinevezést kapott syphilis és dermatológia tárgykörben. Még ugyanebben az



évben jelent meg Die Endoskopie der Harnröhre und Blase című munkája. 1885-ben a Poliklinika osztályvezetője lett: 1905-ben – húszéves munkássága befejeztével – innen is vonult nyugdíjba. Ugyancsak 1885-ben adta ki Die Lokalbehandlung der Syphilisformen című könyvét. Talán nem érdektelen megjegyezni, hogy ekkoriban a bécsi Allgemeines Krankenhaus mindkét dermatológiai-venereológiai osztályát magyar származású orvostanár vezette. Az első számú klinika élén Kaposi Mór állott, míg a második osztályt Láng Eduárd igazgatta.

Grünfeld József egyetemi előadásában a nemi betegségek diagnosztikáját és kezelését oktatta. A Poliklinikán külföldi orvosok sorát képezte ki a legmodernebb vizsgálati módszerekre. A nemi betegségek kezelésére Grünfeld idején többféle gyógyszert is alkalmaztak, de általában eredménytelenül. A syphilis rengeteg áldozatot követelt világszerte, köztük számos híres művész és tudós is a kór áldozatául esett. A legismertebb közülük talán Heinrich Heine, a német költő volt, aki éveken keresztül feküdt bénultan „matrác-sírijában”. A gonorrhoea kórokozóját, a *Gonococcus* csak 1879-ben fedezte fel Ablert Neisser, német dermatológus. Fritz Schaudinn, a zoológus 1905-ben ismerte fel a syphilis kórokozóját, a *Treponema pallidum*-ot. Wassermann 1906-ban írta le a nevéről ismert diagnosztikai vizsgálatot; a Salvarsant, a syphilis első hathatós gyógyszerét (1907) pedig Ehrlichnek köszönhetjük.

E történelmi jelentőségű események idején Grünfeld már nyugdíjas volt. Uretroszkópja azonban nemcsak a nemi betegségek vizsgálatában, hanem az urológia fejlődésében is igen fontos szerepet játszott.

Grünfeld sokoldalú tudós volt. Élete utolsó évtizedeiben a szemészet kötötte le figyelmét. Ennek köszönhető a Compendium der Augenheilkunde című könyv, amely több kiadást is megért. Grünfeld tevékenyen vett részt a bécsi izraelita hitközség életében is: egyik alapítója és sokáig elnöke is volt az Österreichisch-Israelitische Union-nak. 70 éves korában hunyt el Bécsben.

## Spitzer Sándor (1868–1944)

A Wiener Klinische Wochenschrift 1946. november 8-i számában rövid megemlékezés jelent meg Spitzer Sándorról. A nekrológ írója, Dr. Schur bejelentette, most már biztos értesülése van arról, hogy a nagy polihisztor, a neurológia tanára két évvel korábban, 1944-ben távozott el az élők sorából.

A nekrológ kiemeli az elhunyt jelentőségét az ideggyógyászat, valamint az anatómia terén. Spitzer a biológia, a matematika és a fizika világában egyaránt tudósnek számított. Szerénysége és segítőkészsége közismert volt. Az első világháború idején elértéktelenedett a pénz, és Spitzer éhségdémában szenvedett. Arra azonban nem vitte rá a lélek, hogy másoktól kérjen támogatást. Spitzer az élet értelmét nem a sikerekben, hanem a benső értékekben kereste. Nekrológjának írója Spinozához hasonlította őt.

A bécsi egyetem személyi lapja, amelyet ő maga töltött ki annak idején – egyéniségére oly jellemző gyöngybetűkkel – ennél jóval többet árul el róla.

Miskolcon született, és ott végezte középiskolai tanulmányait is. Érettségi után került Bécsbe, ahol 1892-ben promoveált. Már medikus korában Obersteiner agyánatómiai intézetében dolgozott. Az egyetemi tanulmányok befejezése után pedig 12 évet töltött a Krafft-Ebing pszichiátriai és neurológiai intézetében. Első közleményei is innen kerültek ki. 1899-ben egy agydaganatról számolt be a bécsi Jahrbuch für Psychiatrie-ben. Két évvel később, 1901-ben jelent meg Über Migräne című munkája. 1904-ben utolsó évét töltötte a neurológiai klinikán, ekkoriban két igen érdekes cikket is publikált az intézeti kiadványban, Zur Kenntniss der abnormen Bündel im menschlichen Hirnstamm és Über die Beziehungen der abnormen Bündel zum normalen Hirnbau címmel. A ma is használatos *Spitzersches Bündel* kifejezés ezekben az írásokban olvasható.

Az elkövetkező, háború előtti éveket Sigmund Exner-Ewarten élettani intézetében töltötte. Ebből a korszakból származik 1910-ben megjelent könyve: Über Kreuzung der zentralen Nervenbahnen und ihre Beziehungen zur Phylogense des Wirbeltierkörpers.

Személyi lapja szerint a háborús években 1914 és 1919 között Tandler anatómiai intézetében asszisztenskedett. Öt évig tartó, igen aktív munkásságának eredményeként 1919-ben az anatómia magántanára lett. 1920-ban nagy megtiszteltetés érte: Marburg professzor meghívta idegklinikájára rendkívüli asszisztensnek. Spitzer itt is folytatta kutatói munkásságát, és ezúttal a szív fejlődési rendellenességeiről számolt be az Archiv für Pathologische Anatomie című folyóiratban (1923, 243. kötet).

1924-ben jutott karrierje csúcsára: Bécsben az ideggyógyászat rendkívüli tanárává nevezték ki, heti négy órában tanította az idegrendszer anatómiáját és patológiáját.

Spitzer 65 évesen, 1933-ban vonult nyugdíjba.

A jeruzsálemi Holocaust Museumtól kapott értesülés szerint Spitzert a németek Theresienstadtba deportálták, és ott ölték meg 1944-ben. Theresienstadt térben nem is volt túlságosan távol Bécstől, amint azt a nekrológ írója is megjegyezte, csak épp más világ, az Endlösung egyik tábora állt ott. A miskolci Spitzer Sándor, a bécsi orvosi iskola kiválósága, hetvenhatévesen a náci terror áldozata lett.

**IRODALOM:** 1. Gurlt, E., Hirsch, A., Wernich, A. (szerk.): Biographisches Lexicon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker. 2. kiadás, Urban und Schwarzenberg, Wien-Leipzig, 1932, 517. old. – 2. Kagan, S.: The Jewish medicine. Boston, 1952, 178, 318., 444. old. – 3. Lesky, E.: The Vienna Medical School of the 19<sup>th</sup> Century. The John Hopkins University Press, Baltimore, London, 1976, 346. old. – 4. Österreichisches Biographisches Lexicon 1815–1950. Wien, 1956. – 5. Schur, H.: Prof. Alexander Spitzer. Wiener Klinische Wochenschrift, 1946, 41, 675. – 6. Személyi Lap: Alexander Spitzer. Archiv der Universität Wien, 1921. – 7. Ujvári P.: Magyar Zsidó Lexikon. Budapest, A magyar Zsidó Lexikon kiadása, 1929, 352. old. – 8. Grünfeld, J. Nekrológ. Wiener Klinische Rundschau. 1910, 23, 365. – 9. Josef Grünfeld. Nekrológ. Wiener Klinische Wochenschrift, 1890, 3, 39. – 10. Moritz Rosenthal. Nekrológ. Wiener Medizinische Wochenschrift, 1890, 40, 29.

Emed Alexander dr.



# Amerika egyik vezető sebésze: Gerster Árpád (1848–1923)



1. ábra: Gerster Árpád (1848–1923)  
(The Mount Sinai Archives szíves engedélyével)

Gerster Árpád életútja és munkássága ismeretlen Magyarországon, pedig az aszepszis és antiszepszis amerikai úttörőjeként elévülhetetlen érdemeket szerzett a korszerű sebészet megteremtésében az Egyesült Államokban (1. ábra). A New York-i Mount Sinai Hospital sebészeként munkásságával sebészgenerációkra hatott. 1911–1912-ben az Amerikai Sebészársaság elnökévé választotta.

Gerster Árpád Géza Károly 1848. december 22-én Kassán látta meg a napvilágot, meglehetősen zűrzavaros politikai viszonyok között. Édesapját, Gerster Miklóst a szabadságharcban játszott szerepe miatt le tartóztatták az oroszok. A rabok között kolerajárvány tört ki, és csak barátai segítségével került el a krakkói deportálást. A Bach-korszak hátrányai ellenére azonban élménydús, boldog gyermekkor volt. Édesapja művelt kereskedőként nagy hangsúlyt fektetett gyermekei képzésére, mind a nyolcan kitűnő neveltetést kaptak. A Gerster-gyerekek későbbi sikeres karrierjének bölcsője Kassa, ahol a magyar és német mellett a szlovák és latin nyelv is a mindennapok része volt. Árpád a fentiekén kívül írt és olvasott angolul, franciául, olaszul is. Etelka a milánói opera szopránja lett, Béla a korintusi csatorna építőjeként vált ismertté, Miklós neves vegyész volt Zürichben.

A kassai premontrei gimnázium tanulójaként a klasszikus műveltség mellett számos egyéb hatás is érte az ifjú Gerstert. Érdeklődése kiterjedt mindenféle mesterségre, ami a polgárosodott városban megfigyelhető volt. Szívesen rajzolt, Klimkovics Béla festőművésznél együtt tanult Benczúr Gyulával. Már ekkor lelkes természetbarát, tanáraival, később osztálytársaival vízi- és gyalogtúrákat tesz a Tátrában,

szenvedélyes horgász, vadász és minden sporttevékenységben szívesen részt vesz. Zenekedvelő családjukban két nővére is magas szinten énekelt, ő maga zongorázott. Angol nyelvű önéletrajzában – „Egy New York-i sebész visszaemlékezései” – (3) szeretettel emlékezik meg szüleiéről és művelt, időnként kivételesen liberális gondolkodásmódú, kitűnő tanáraitól.

Az érettségét követően 1866-ban a bécsi egyetem orvosi karára iratkozott be. Pályaválasztásában jelentős szerepet játszott Ultzmann Róbert kassai diák-társa és barátja, a bécsi egyetem későbbi urológus-professzora, aki a tengerész és világotúzó álmok helyett a világhírű bécsi orvosi iskola reális alternatívájával ismertette meg az ifjú Gerster Árpádot. Professzorai Hyrtl (anatómia), Rokitsansky (patológia), Skoda (belgyógyászat) és Billroth (sebészet) személye garancia volt az elérhető legkiválóbb képzésre. Billroth varázsa meghatározó volt későbbi pályájára: az ő porosz alapossága és hihetetlen munkabírása, baráti viszonya a hallgatókkal. Nyugodt és magabiztos volt a műtőben a legszélsőségesebb helyzetekben is. Asszisztensei számára tartott speciális tanfolyama kadávereken, kutatói és egészségpolitikai munkássága mind mintaként szolgált Gerster számára. Billroth művészetek iránti szeretete, közismert barátság Brahmsszal, valamint mesteri zongoratudása további közös vonás volt mester és tanítványa között. Gerster bécsi évei alatt tagja volt a magyar diákok egyesületének, a Társaskörnek, mely a korabeli diákélet romantikáját jelentette összefüggéseivel és csínnyelével. Egy párbajt követően kishíján amputálni kellett a IV. ujját, mely azután interphalangealis ankilosissal gyógyult. 1872-ben kapta orvosi diplomáját, továbbá egy később eltörölt akadémiai fokozatot, a „Sebészet doktora” címet, melyet külön klinikai tanfolyam és vizsgák után szerzett meg. Egy év katonaság következett Bécsben, melyet követően ajánlatot kapott katonarvososi állásra, azonban ekkor már véglegessé vált döntése, miszerint Amerikában kíván szerencsét próbálni.

Billroth ajánlólevelével szállt hajóra 1874 tavaszán, de előtte megnézhetette a mestere által a világon elsőként végzett gégereszekciót. Maradandó élményben volt része Volkmann hallei klinikáján is, ahol a szigorú listeri elvek szerint történt a sebkezelés, melynek nyomán kitűnő eredmények születtek, és Gerster meglepődve látta például, hogy amputáció után primeren zárták a sebet.

A hajón ismerte meg későbbi feleségét, a stuttgarteri zenetanulmányokról hazatérő Anna Wynne-t, akivel boldog házasságban élt. Fiuk és unokájuk is sebész lett New York-ban, illetve a közeli Greenwichben (dr. Joseph Gerster, személyes közlés 2002).

Az ajánlólevél révén ismeretséget kötött a New York környéki orvosokkal, hamarosan átvett egy



praxist, majd egyre több konzíliumhoz hívták, végül a Német Kórház sebésze lett. Gerster volt az első orvos New Yorkban, aki kizárólag sebészettel foglalkozott (8). Karrierje tovább ívelt, amikor meghívást kapott a Mount Sinai Kórházba, hogy ott folytathassa sebészi tevékenységét. Ez azért is volt megtisztelő, mert nem volt zsidó származású.

Harmincnyéves munkaviszonya alatt a kórház működését modernizálta, a német orvosi iskola elveit alkalmazva vezette be a vizitek rendjét, a betegellátás forgó rendszerét, az asszisztensek és orvosok képzését a betegágyánál és a műtőben. Kitűnő diagnosztika volt, széleskörű tudással rendelkezett, humoros, időnként a nővéreket zavarba hozó történetekkel színesítette vizitjeit, melyek mindig nagy érdeklődésre tartottak számot (1). 1923-ban William Mayo (aki annak idején öccsével, Charlesszal a budapesti Verebély-klinikát is meglátogatta) (dr. Popik E. személyes közlés, 1990) emlékezett tanítómesterről, Gerster Árpádról. Méltatásában nem mulasztja el megjegyezni, hogy ha tehette, minden New York-i tartózkodásakor felkereste őt és műtétjeit megtekintette. Ötletgazdag és merész operatőrnek tartotta, külön megemlíti szívélyes viszonyát betegeivel és a posztoperatív kezelésben alkalmazott korszerű ismereteit (6, 7).

Gerster legérdekesebb tudományos közleménye annak a ténynek az első leírása, miszerint a rák lehetséges szóródásának egyik oka maga a sebészi tevékenység (4). Ugyanebben a cikkben beszámol aszeptikus módon végzett 34 radikális és 6 egyszerű mastectomiáról haláleset nélkül, ellentétben az akkori irodalmi hivatkozással, a 16,5%-os mortalitással. Az aszepszis-antiszepszis konzekvens alkalmazása közel eretnekségnek számított abban az időben, amikor a gennyesedést általánosan a sebgyógyulás részének tekintették, azonban Gerster sikeresen vívta meg harcát.

Az amerikai sebészet fejlődésére nagy hatással volt 1888-ban megjelent könyve, Az aszeptikus és antiszeptikus sebészet szabályai (2). Érdekes, addig nem alkalmazott eljárás volt, hogy saját készítésű fényképekkel illusztrálta a kötetet. A könyv három kiadást ért meg és az akkor rekordnak számító 11 900 példányban kelt el. Gerster nem járult hozzá további kiadásokhoz, mert újra kellett volna írnia és nem érezte szükségét a téma felmelegítésének, úgy vélte, hogy a kötet már elérte célját. Közleményei a sebészet számos területét érintik az agytumoroktól a gégeműtéteken és plasztikai sebészen, traumatológián keresztül a hasi sebészet szinte minden kérdéséig. Kreatív gondolkodásmódját tükrözi a koponyacsont hiányának aranylappal való pótlásáról írt közleménye (5). Számos orvostörténeti cikknek is szerzője.

1902-ben, Lumnitzer Sándor halálakor megkeresték a budapesti orvosegyetemről, hogy vállalná-e a két sebészeti klinika egyikének vezetését. Akkorra azonban már olyan mély gyökereket vert New Yorkban, hogy a megtisztelő ajánlatot visszautasította.

A New York-i és Amerikai Sebészársaság alapító tagja, majd mindkét egyesület elnöke, továbbá az orvostörténettel foglalkozó Charaka Club elnöke volt. 1882-től a New York Polyclinic, 1916-tól a Columbia Egyetem sebészprofesszoraként is tevékenykedett.

Gerster sokoldalúan művelt egyéniség volt, aki nagy megterheléssel járó munkája mellett is mindig szakított időt kedvenc időtöltéseire. Számos rajza és olajfestménye található a New York-i közkönyvtárban és az Adirondack Múzeumban. A lovaglás mellett a horgászat, illetve a vízi és gyalogtúrák szolgálták kikapcsolódását. A New York állambeli Adirondack Nemzeti Park alapítója, a helyi indiánok barátja. Hétfélig háza megtekinthető az Adirondack Múzeumban, a skanzenben. Otthona a zenebarátok találkozóhelye volt, vonósnyégyest szervezett, zongorázott, orgonált, húga kapcsolatai révén lelkes operarajongó és -látogató volt.

Gerster Árpád mai szemmel nézve kozmopolita volt. A Bach-korszakban felnőtt kassai polgár számára a Monarchia keretei szűknek bizonyultak. Műveltsége és kitűnő szakmai képzettsége révén tehetségét a számára lenyűgöző Újvilág korlátlan lehetőségei között tudta kibontakoztatni. Magyarságát azonban sohasem feledte, rendszeresen hazalátogatott és a magyar emigránsokat maximálisan segítette a kórházban és azon kívül is. Ennek elismeréseként 1894-ben Ferenc József-rendet kapott, melyet azonban rá jellemző módon 1906-ban visszaküldött az Ausztria és Magyarország közötti belpolitikai viták miatt, mondván, hogy szólás- és gondolat szabadságát gátolja (6).

Gerster Árpád 1923-ban, 75 évesen hunyt el szívélégelteségben New Yorkban. Színes egyénisége, életútja ma is példaként szolgálhat kül- és belföldön egyaránt.

**IRODALOM:** 1. Baehr, G.: Profile of a surgeon. J. Mt. Sinai Hosp. 1955, 21, 337-340. – 2. Gerster, A. G. C.: The Rules of Aseptic and Antiseptic Surgery. Appleton & Co, New York 1888. – 3. Gerster, A. G. C.: Recollections of a New York Surgeon. P. B. Hoeber, New York, 1917. – 4. Gerster A. G. C.: On the surgical dissemination of cancer. NY. Med. J., 1885, 41, 233-236. – 5. Gerster, A. G. C.: Heteroplasty for defect of skull. Trans. Am. Surg. Assoc., 1895, 13, 485. – 6. Mayo, W. J.: Master surgeon of America. Arpad Geyza Charles Gerster. Surg. Gynecol. Obstet., 1925, 40, 582-584. – 7. Nelson, C. W.: Dr. Arpad Gerster and the Mayo brothers. Mayo Clin. Proc., 1992, 67, 620. – 8. Rutkow, I. M.: American surgical biographies. Surg. Clin. North. Am., 1987, 67, 1153-1180.

Langer Róbert dr.

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg.”

Plinius



## Dr. Strobl Ferenc (1902–1975)



1. ábra: Dr. Strobl Ferenc (1902–1975)

101 évvel ezelőtt, 1902. szeptember 29-én Erdélyben, Nagyváradon született. Édesapja, Strobl Antal postafelügyelőként gyakorolta hivatását. Édesanyja, Barthal Margit gyermekeit nevelte, és a háztartást vezette. Strobl Ferenc iskolai tanulmányait szülővárosában és Aradon végezte. Az aradi gimnáziumban prae clarus volt. 1920-ban felvételt nyert a szegedi Magyar Királyi Ferencz József Tudományegyetem Orvosi Karára. 1926. június 26-án cum laude minősítéssel orvosdoktorrá avatták. 1926 szeptemberében pályázat útján a szegedi egyetem szülészeti és nőgyógyászati klinikájára került, ahol 1930-ig díjtalan gyakornokként szolgált. 1930-ban tanársegédi, majd első tanársegédi státust kapott. 1937-ben szerzte meg szülész-nőgyógyász szakorvosi képesítését. 1937. december 23-án Szegeden házasságot kötött dr. Thiel Klára Anna fogszakorvossal. Házasságukból 1940-ben Ildikó és 1944-ben Ferenc nevű gyermekeik születtek.

1939-ben klinikusi állásának megtartásával a tudományegyetem betegélelmezési osztályának vezetésével bízták meg. Ezzel egy időben az OTBA alkalmazásában szülészeti ellátást végzett. 1944. május 1. és 22. között Szegeden sorkatonaként szolgált. 1945 év elején családjával együtt Ausztriába emigrált, ahonnan 1945 novemberében tért haza Magyaror-

szágra. Azonnal visszakerült a szegedi szülészeti és nőgyógyászati klinikára, ahol 1950. október 31-ig gyakorolta hivatását. 1950. november 1-jén nevezték ki a Kiskunhalasi Városi Kórház szülészeti-nőgyógyászati osztályvezető főorvosának. 1951. november 1-jétől 1955. január 16-ig kórházigazgató, majd 1958. május 31-ig a szülészeti-nőgyógyászati osztály vezető főorvosa. Működésének legnagyobb eredménye volt a 20 ágyas fertőző gyermekosztály létesítése.

1958. június 1-jén meghívták a Makói Városi Tanács Kórház szülészeti-nőgyógyászati osztály vezető főorvosának. Makói szolgálata két szakaszra bontható. 1958-tól 1962-ig a szülészeti-nőgyógyászati osztály eredményeit javította, mint kiváló diagnosztika és operatőr. Hivatása gyakorlása során emelkedett a nőgyógyászati műtétek száma, és jelentősen növekedett a betegforgalom is. A szüléset eredményeit – beleértve a különböző eseti operációkat – megyei relációban kiválóan minősítették. A nőgyógyászati beavatkozások sikeresebbek voltak, mint a korábbi években. Dr. Strobl Ferenc osztályvezető főorvos nem sajátította ki az eredményeket önmagának, hanem a kollegák összehangolt teammunkájának tartotta.

Munkásságának második periódusa 1962. szeptember 10-én kezdődött, amikor mint osztályvezető főorvost az egészségügyi miniszter kinevezte Makói Város Tanács Kórház igazgatójának. Átlagon felüli, kimagasló munkát végzett a város és a hozzá tartozó 16 település egészségügyi színvonalának javítása érdekében. Kórházigazgatói tevékenységét a szüntelen alkotás jellemezte. Tervei alapján alakították ki a 34 férőhelyes új nővérszállót, a kórház területéhez tartozó kertészeti üvegházat, palántanevelőt, bővítették a műhelyt és karbantartó részleget. 1965-ben új káznaház 1966-ban belgyógyászati osztály épült. 1967-ben felújították a gyermek- és fertőzőosztály épületeit, rekonstruálták a csatornahálózatot, termálkutatók fúrtak. 1968-ban helyreállították a főépületet, az új műtőszárnyat. 1969-ben fejlesztették az egészségügyi készletező raktárakat, valamint új vradóállomás adtak át 1971-ben. Hervadhatatlan érdemei voltak a makói gyógyiszap kitermelésének megindításában, annak értékesítésében, ismertté válásában. Példa erre a kórház hőforrása, amelynek energiáját napjainkban is hasznosítják.

1970. május 20-tól 1970. június 4-ig a Maros folyón levonuló árvíz potenciális katasztrófahelyzetet okozott Makón és térségében. Megszervezte a kórház fekvőbetegellátó és csecsemőosztályainak evakuálását Szentesre és Hódmezővásárhelyre. Utóbbi



helyen az Oldalkosár utcában ideiglenes kórház működött a kitelepített makói polgárok ellátására. 1970. június 5-én rendelkezett 396 ülő beteg, 43 tüdőbeteg és a csecsemőotthon visszaszállításáról. 1970. június 6-án elrendelte a visszatelepített makói lakosság azon részének hastífusz elleni védőoltását, akiknek udvarát, lakását az árvíz elöntötte. Utasítást adott, hogy ásott kutakból ne igyanak és az állatállományt se itassák abból, mivel a kutakat fertőtleníteni kell.

1971. február 13-án került megrendezésre Makón a Korona Szálló dísztermében 19 órakor a IV. orvos-egészségügyi bál. Az orvosbál programjának összeállítására, koordinálására, levezetésére és megnyitására személyéhez köthető.

Dr. Strobl Ferenc igazgató megszámlálhatatlan országos szakorvosi konferencián és tudományos szimpóziumon vett részt, ahol kifejtette saját tapasztalatait. Szakorvosi gyógyító munkásságának eredményeit az Orvosi Hetilapban és a Magyar Nőorvosok Lapjában publikálta. Magas szintű tanácskozásokat szervezett belgyógyászati, szülészeti-nőgyógyászati tudományterületeken. Egyénisége odaadó volt. Összesen vagyónát a stílusa és intelligenciája képezte. Nem szimpatizált az antiszociális beállítottságú emberekkel, és azokkal sem, akik magukról többet gondoltak, mint amennyi reális értékük volt. Nem állhatta a lusta, tehetetlen, farizeus, képmutató polgárokat, akik a civil társadalomról szóló gondoskodás leple alatt álságos élvezetekhez akartak jutni. Egyénisége az egyszerű kagylóra emlékeztet, mely

belsejében igazgyöngyöt rejt. Aki nem ismerte közelről, nem is sejtette műveltségének mélységét. Ember volt a legjavából, aki ismerte az életet és megalkudott annak buktatóival, aki nem az élet erődítményeit ostromolta meg, hanem önmagát győzte le, de hű maradt önmagához, mindenkinek felett türelmes, kedves másokhoz és hálás mindenkinek a legkisebb gesztusért élete legvégső percéig.

Dr. Strobl Ferenc 1973-ban kérte felmentését kórházigazgatói beosztása alól, de szülész-nőgyógyászként tovább segítette a betegellátást. Kimagasló szakorvosi, gyógyító és kórházszervezői munkásságáért 1969-ben az „Érdemes Orvos” kitüntetést, a „Vöröskeresztes munkáért” arany fokozatát, 1970-ben a „Munka Érdemrend” ezüst fokozatát, 1970-ben az „Árvízvédelemért” kitüntetést és 1975-ben miniszteri dicséret elismerést kapta. Dr. Strobl Ferenc 1975. július 4-én hunyt el Makón, és 1975. július 9-én délután 15.30 órakor helyezték végső nyugalomra a makói Kálvária utcai római katolikus temető díszsírhelyén.

Mély tisztelettel őrizzük meg emlékét, hogy mindnyájunknak világitó példaul és erősítésül szolgáljon.

*Köszönetnyilvánítás:* a szerző ezúton fejezi ki hálását köszönetét ifj. dr. Strobl Ferenc szülész-nőgyógyász szakfőorvos úrnak és kedves családjának adatgyűjtése során tanúsított segítőkészségükért.

*Halász Bálint*



# Xeloda<sup>®</sup>

capecitabine

## Hatás a célpontban

**Tumoraktivált orális fluoropirimidin  
a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére**

**Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta**

**Összevált 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. Ismert túlérzékenység capecitabinra, fluorouracilra vagy a tabletták bármely összetevőjére. Ismert dihidropirimidin-dehidrogenáz hiány. **Ellenjavallatok:** Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal illetve émiái analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet követi. **Ellenjavallatok:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrodysesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stomatitis; ritkábban alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási előírás). **Ellenjavallatok:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétereket; brivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájára. **Tárolás:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01 **Ellenjavallatok:** 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



# KONGRESSZUSI HÍREK

## 2003. ÁPRILIS–MÁJUS\*

2003. április 10.: A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Onkopolmonológiai Szekciójának Tudományos Ülése, Gyula, Információ: Ostoros Gyula dr.

2003. április 10–12.: A Magyar Infekciókontroll Egyesület VII. Országos Konferenciája, Szeged, Információ: Bőröcz Karolina dr., Halmos Miklósné, Nagy Kamilla dr.

2003. április 11.: A Magyar Hypertónia Társaság Szimpóziuma, Csorna, Információ: Vályi Péter dr.

2003. április 11.: 46. Onkológiai Továbbképző Ülés, Nyíregyháza, Információ: Juhász Lajos dr.

2003. április 11–13.: V. Otthoni Szakápolási Kongresszus, Budapest, Információ: Banay Jolán

2003. április 12.: I. Nemzetközi Bio – Elektro- Mágneses – Energia – Regulációs Kongresszus, Budapest, Információ: Bemmer Medicintechnika Kft.

2003. április 13–15.: V. Magyar Genetikai Kongresszus, Siófok, Információ: Orosz László

2003. április 14.: Cochlear Implant Workshop, Szeged, Információ: Kiss József Géza dr.

2003. április 15–17.: MEDIPHARMA 2003. Jubileumi Kongresszus, Budapest, Információ: MOTESZ

2003. április 15–17.: XI. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok, Siófok, Információ: Sass Miklós, L. Kiss Anna

2003. április 16.: Quo vadis glandula thyreoidea? XII., Budapest, Információ: Szabolcs István dr.

2003. április 18–20.: FIRAFO + Digitális Radiológia Szimpózium, Debrecen, Információ: Bágyi Péter dr.

2003. április 19.: Candida Jelenség Szimpózium, Eger, Információ: Herczeg László dr., Kissik Imre dr.

2003. április 24–25.: Francia-Magyar Radiológiai Szimpózium, Budapest, Információ: Forrai Gábor dr.

2003. április 25–26.: Fiatal Sebészek Fóruma, Debrecen, Információ: Sápó Péter dr.

2003. április 26.: XI. Nemzeti Rákellenes Nap, Szeged, Információ: Iván László dr.

2003. május 2–3.: A Magyar Fejfájás Társaság Konferenciája, Siófok, Információ: É + L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft.

2003. május 4–7.: Az Európai Dietetikus Szövetségek Szervezete (EFAD) V. Fóruma, Budapest, Információ: Henter Izabella

2003. május 9–10.: III. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, Balatonkenese, Információ: Pongrácz Endre dr., Rozsos István dr.

2003. május 14–17.: A Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Magyar Kardiológusok Társasága

2003. május 15.: Baross Utcai Szülészeti Esték 48., Budapest, Információ: Papp Zoltán dr.

2003. május 15–17.: A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai valamint a Gondozási és Epidemiológiai Szekció közös rendezvénye, Szombathely, Információ: Fónay Károly dr.

2003. május 15–17.: Lélek Imre Emlékkülés, V. Ultrahang és Modern Képkeltő Diagnosztika Konferencia, Hévíz, Információ: Nagy Gyöngyi dr.

2003. május 16.: Tudományos Ülés a Gyermekek Országos Égésközpontja egyéves fennállása alkalmából, Budapest, Információ: Velkey György dr., Csorba Éva dr.

2003. május 16–18.: A Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete „Kávészünet-5” Konferenciája, Balatonaliga, Információ: Kádár Ferenc dr.

2003. május 20–23.: \*XXXIII. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, Információ: Maderspach Katalin dr., Erdei László dr.

2003. május 21–24.: IV. Magyar Osteológiai Kongresszus, Balatonfüred, Információ: Lakatos Péter dr., Forgács Sándor dr.

2003. május 22–24.: A Magyar Kézsebész Társaság 10. Kongresszusa és Fiatal Kézsebészek Fóruma, Székesfehérvár, Információ: Szarvas József dr.

2003. május 22–24.: A Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság 27. Kongresszusa, Pécs, Információ: Hollódy Katalin dr., György Ilona dr., Vetro Ágnes dr.

2003. május 24.: Borsodi Fogászati Szakmai Nap, Miskolc, Információ: Hegedűs Csaba dr., Skapinyecz Tibor dr.

2003. május 27–31.: VIII. Debreceni Nephrológiai Napok, Debrecen, Információ: Kakuk György dr., Kárpáti István dr.

2003. május 29.: Az Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társaság Fialalok Fóruma és a Mozgásszervi Szekció Tudományos Ülése, Győr, Információ: Vén Ildikó dr.

2003. május 29–31.: A Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XIII. Kongresszusa, Pécs, Információ: Zámbo Katalin dr.

2003. május 29–31.: XXXVIII. Rozsnyai Mátyás Emlékverseny, Dobogókő, Információ: Magyar Gyógyszerészeti Társaság Pest Megyei Szervezete

2003. május 30.: Hypertonia-Obesitás-Diabetes Szimpózium, Sopron, Információ: Farsang Csaba dr.

2003. május 30–31.: A Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság Országos Konferenciája, Budapest, Információ: Zsivnovszki Magdolna

2003. május 30–31.: X. „Orvosok a Közlekedésbiztonságért” Tudományos Konferencia, Békéscsaba, Információ: Vitaszek László dr.

2003. május 30–június 1.: A Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (VIKOTE) Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Simon Lajos dr.

\* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É + L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele (eplusl@mail-datanet.hu), valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.



## Bioterrorizmus

**Európa válasza a bioterrorizmusra lassan indul, de felgyorsul.** Ashraf, H. *Lancet*, 2002, 360, 733-734.

A szeptember 11-i terrortámadás után az USA-ban magas fokú volt a készültség, az anthraxszal fertőzött postai küldemények mégis öt halálesetet okoztak, és következményként 33 000 embert kellett profilaxisban részesíteni. Bár az FBI-vizsgálatok szerint a kórokozók valószínűleg hazai forrásból származtak, hatásai világszerte, és különösen Európában érezhetőek, ahol hamar felismerték, hogy igen gyengén felkészültek a vészhelyzetre. Bár az anthraxtámadás váratlan volt, az amerikai kormány ilyen esetekre már előkészületeket tett. 1998-ban 158 millió dollárt, a későbbiekben még nagyobb összeget szánt antiterrorista célokra. Mindennek ellenére az anthraxos fertőzés kísérlet súlyos hiányokat tárt fel a népegészségügyi infrastruktúrában, a laboratóriumi és diagnosztikai lehetőségekben, az információs hálózatokban és a szennyezett területek megtisztításának képességében. Négy nappal az első amerikai anthraxos levél után hasonlók jelentek meg Európa-szerte. 7622 fenyegető postai küldemény érkezett, és bár nem lépett fel anthrax, egyetértés alakult ki abban, hogy Európa felkészületlen egy bioterrorista támadással szemben.

Egy év elmúltával Európa még mindig csak fontolgatja a szükséges regionális választerveket és biomedikális kutatásokat. Vezető tudósok riasztó hiányokat tártak fel. A 16 európai országban bioterrorizmussal foglalkozó 18 népegészségügyi intézet közül a támadás előtt csak hétnek volt felkészülési terve, egynek célzott pénztartaléka és kettőnek beavatkozcsoportja. A támadás után valamennyi intézet tervet dolgozott ki, ezek azonban még fejlesztésre szorultak. Bár a válaszok gyorsan megfogalmazódtak, az intézkedéshez szükséges anyagok hiányoztak. A fertőző betegségek elleni felkészülés koordinálása és támogatása, beleértve a bio-

terrorizmus elleni fellépést, összeurópai szinten szükséges. Az amerikai válasz a támadásra gyors és határozott volt; a bioterrorizmus válasz-törvény tartalmazza a katasztrófára való felkészülés nemzeti stratégiáját. Az európai válasz kevésbé meggyőző. A bioterrorizmus elleni küzdelem európai revidálását jelentették be, elismerték, hogy a mezőgazdasági termékek és az élelmiszerek ez irányú védelme az EU-ban jobb, mint az emberi egészségé.

Az EU 18 hónapos tervet dolgozott ki, amely 2002. májusban indult annak megállapítására, hol vannak a kutatási és infrastruktúrális hiányosságok, és ezeket miként pótolják. Koordinációs mechanizmust dolgoznak ki a közös válasza, a fertőző betegségek surveillance-ára, a károsító biológiai és kémiai anyagok gyors kimutatására, gyógyszerek tárolására; létrehozják az igénybe vehető egészségügyi szolgáltatók, orvosok és készenléti gyógyszergyártók adatbázisát; irányelveket készítenek a nemzeti válaszok összehangolására a nemzetközivel. E program erősíti Európa védelmét, de kérdés, elégséges-e súlyosabb bioterrorista fenyegetések legyőzésére. A kutatás központi kérdése a biztonság növelésében, de Európa ebben messze az USA mögött van, a két kutatási program közötti különbség 100 milliárd EU. Ennek ellenére a terrorizmusellenes küzdelem fordulópont lehet az európai kutatásban. Megállapodás született, hogy a kutatások központi helyet foglaljanak el az állampolgárok biztonságának megőrzésében, és felhívták az európai kutatási potenciál mozgósítására. Szakértői bizottságot hoztak létre, amelyik felméri az európai bioterrorizmus elleni kutatások erősségeit és hiányait, kidolgozza azok rövid és hosszú távú céljait. Legsürgősebb az új diagnosztikumok, vakcinák és gyógyszerek kutatása. A 2006-ig és azon túlra terjedő hosszú távú kutatásokat később határozzák meg. Úgy tűnik, hogy Európa bioterrorizmus elleni háborúja, bár még mindig messze az amerikaié mögött van, hajtóerővé válhat az összeurópai kutatások újjáélesztésében.

*Dési Illés dr.*

## Élettan

**A morfológia, az élettan vagy szociológia alapján vénának nevezük.** Kiserud, T. (Institute of Anatomy and Cell Biology, University of Bergen, POB 1, N-5021 Bergen, Norvégia): *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, 562-563.

A ductus venosus véráramlási sebességéről az első klinikai közlemény még 1991-ben jelent meg, azóta tömörked publikáció látott napvilágot.

*Robert Gill és mtsai* 1979-ben a méhben lévő magzat köldökvénájának hasi szakaszában a véráramlás mérésével a magzati élettan új korszakát nyitották meg. Emberi magzatban a 2. trimeszterben a köldök véráramlásának átlagosan kevesebb, mint 30%-a folyik a ductus venosuson át. A köldök véráramlásának nagy része a máj vénás keringését dominálja. Az egész bal lebenyt és valószínűleg a jobb lebeny jelentős részét a köldökvér perfundálja, a maradékot a fő portalis törzs látja el, ami a splanchnicus vénákból származik. Az extrahepaticus vena portalis a lép vénából, a vena mesenterica inferiorból és superiorból kapja a vért, és a máj hilusába lép be. A köldök vénás vér a hasi köldökvénát elhagyva a portalis sinusba lép, hogy elérje a ductus venosust. A ductus venosus vérenek kevesebb, mint 5%-a származik a fő portalis vénából. Hypovolaemia és hypoxaemia esetén ez az arány várhatóan növekszik.

A ductus venosus bejárata és a portalis törzs kijárata közti rövid szakasz vízválasztó területet képvisel a veszélyeztetett magzati keringés életében.

*Jakobovits Antal dr.*

## Hematológia

**A cellularis vascularis endothelialis növekedési faktor expressziójának prognosztikus jelentősége krónikus myeloid leukaemia krónikus fázisában.** Verstovsek, S. és mtsai (Departments of Leukemia



and Hematopathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA): Blood, 2002, 99, 2265-2267.

Néhány vérképzőszervi rosszindulatú folyamatban, többek közt krónikus myeloid leukaemiában (CML), meg-növekedett denzitást észleltek a csontvelő-kapillárisokban. Kiderült, hogy a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) plazmaszintje lényegesen meg-növekedett a kontrollokkal szemben, ami a csontvelő vascularizáltságával korrelál. Egyéb vizsgálatokból kiderült, hogy a granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor/interleukin-3 közreműködésével termelt VEGF fokozta CML-ben szenvedő betegek csontvelősejtjeinek kolonizációs képességét mintegy 15%-ban. Sőt, CML krónikus fázisában VEGF-receptor-1 messenger RNS-t is sikerült kimutatni; a VEGF-expresszió klinikai jelentősége a CML lefolyásában jelenleg nem ismert, jól-lehet kialakult néhány terápiás szemlélet a VEGF/VEGF-receptor (VEGF-R) szisztémáról, ilyképpen fontosnak tűnik a VEGF jelentősége CML-ben és jobban fel tudják mérni potenciális szerepét a betegség terápiajában. A közlemény a celluláris VEGF protein expresszióját ismerteti CML különböző stádiumaiban a csontvelőben, kitérve prognosztikus jelentőségére.

Összesen 184 CML-ben szenvedő beteg és 31 normális kontrollszemélyt csontvelőjét vizsgálták Western blot analízissel és szolid fázis radioimmuno-assay vizsgálattal. A folyamat 145 esetben krónikus, 25-ben akcelerált, 11-ben pedig blastos fázisban volt.

A Western blot analízis kiderítette, hogy a VEGF protein lényegesen megszorodott mind a 184 csontvelőben, éspedig a normális szint 1,6-szorosára. Nem találtak különbséget a kórkép korai krónikus, késői krónikus fázisában, valamint az akcelerált és blastos stádiumban. A Cox proporcionális kockázati modell alapján a magasabb VEGF-tükör a betegek rövidebb élettartamával korrelál krónikus stádiumban, viszont nem ez a helyzet akcelerált/blastos fázisban, jóllehet e betegek kis száma miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni.

A VEGF ezenkívül a betegek előrehaladottabb életkorával és magasabb thrombocytaszámmal korrelál, viszont fordítva arányos a lép nagyságával, a fvs.-számmal, a perifériás blastarányával. Nem találtak összefüggést a VEGF-szint, a hgb-szint a csontvelői blastok, valamint a perifériás és csontvelői basophil sejtek aránya között.

Vizsgálták még krónikus lymphoid és akut myeloid leukaemiában is. Ennek során kiderült, hogy AML-ban a magas VEGF független prediktora a rövidebb élettartamnak és alacsonyabb remissziós rátának. A folyamat mechanizmusa nem világos; korábbi vizsgálatok felvetik autokrin és parakrin VEGF/VEGF-R szisztéma részvételét leukaemiában. Újabb vizsgálatok szerint a CML progenitor sejt haemangioblastos progenitorból származik. Helyes az a feltevés, mely szerint malignus endothelisejteknek szerepük lenne a fokozott csontvelői vascularizáltságban CML-ben, és a VEGF a folyamatban részt vesz. Talán közelebb visz az endothelialis sejtek mitogénjeinek vizsgálata felületi markerekkel együtt CML-ben szenvedő betegek csontvelőjében.

Végeredményben a VEGF potenciális terápiás stratégiát jelenthetne a myeloid leukaemiák terápiajában.

Bán András dr.

## Hormonpótló kezelés

**A menopausal hormonpótló kezelés és a petefészekrák kockázata.** Lacey, Jr. J. V. és mtsai (Rák Epidemiológiai és Genetikai Osztály, Nemzeti Rák Intézet, Rockville, USA): JAMA, 2002, 288, 334-341.

Az eddig ismertett esettanulmányok, összesített analízisek és meta-analízisek ellenére a hormonpótló kezelés (HPK) és a petefészekrák közötti kapcsolat még mindig nem tisztázott. Nemrég közölt nagy, prospektív tanulmány szignifikáns, kétszeres kockázatnövekedést talált a hosszú időn keresztül ösztrogénpótló kezelésben (ÖPK) részesültek petefészekrák által okozott halálozásban. Ezt a vizsgálatot 1982-ben zárták le. Napjainkban, legszélesebb körben a kombinált ösztrogén-progesztogén pótló kezelést (ÖPPK) alkalmazzák, erre vonatkozólag nagyon kevés epidemiológiai tanulmány áll rendelkezésre.

A vizsgálat célja az volt, hogy tisztázzák a különböző típusú HPK-ek hatását a petefészekrákos megbetegedések incidenciájára. Ezt a kohorsz epidemiológiai tanulmányt 1979-1998 között végezték az USA 29 klinikai centrumában azon páciensek bevonásával, akik a „Breast Cancer Detection Demonstration Project” nemzeti emlőrákszűrő programban is részt vettek. Összesen 44 241 postmenopausás nő adatait dolgozták fel, akik átlagos életkora 56,6 év volt

(36-89 év között) a tanulmány indulásakor. Az átlagos követési idő 13,4 év volt (1 hónaptól 19,8 évig terjedő intervallum).

A vizsgált időszakban 329 petefészekrákos esetet regisztráltak. A beteg adatainak feldolgozása során 4 fő csoportot alkottak: HPK-ben nem részesültek, csak ÖPK-t, csak ÖPPK-t kaptak és ÖPK-t követően ÖPPK-ben részesültek. Az idő függvényében elvégzett analízis során az adatokat az életkor, a menopausa típusa és a orális fogamzásgátló használatának figyelembevételével elemezték.

A valaha csak ÖPK-ben részesültek csoportjában szignifikánsan több petefészekrákos megbetegedés fordult elő [kockázati arány (rate ratio, RR) 1,6; 95%-os konfidenciaintervallum (CI) 1,2-2,0]. Az ösztrogén használatának időtartama és a petefészekrák kialakulása között szignifikáns összefüggést találtak. 10-19 éves ÖPK esetén RR 1,8 (95% CI 1,1-3,0); 20 év, vagy annál további alkalmazás során az RR 3,2 (95% CI 1,7-5,7), ( $p < 0,001$ ) volt. A csak ÖPK során az RR 7%-os évenkénti növekedését (95% CI 2%-13%) figyelték meg.

A szerzők ÖPPK-t megelőző ÖPK esetén az RR-t 1,5-nek találták (95% CI 0,91-2,4), míg a csak ÖPPK-ben részesültek csoportjában az RR 1,1 volt (95% CI 0,64-1,7). Az RR két évnél rövidebb, csak ÖPPK során 1,6 (95% CI 0,78-3,3); kettő, vagy annál hosszabb ideig tartó kezelés esetén 0,80 (95% CI 0,35-1,8) volt. A csak ÖPPK időtartama és a petefészekrák RR-a között szignifikáns kapcsolatot nem találtak ( $p = 0,30$ ).

A munkacsoport felmérése szerint azok körében, akik 10 évig, vagy annál hosszabb ideig csak ÖPK-ben részesülnek, a petefészekrákos megbetegedések száma szignifikánsan meg-növekedett. Azok körében, akik csak rövid idejű ÖPPK-ben részesültek, a megbetegedés kockázata nem emelkedett meg. Véleményük szerint a rövid és a hosszabb idejű ÖPPK hatásának tisztázására további vizsgálatok végzése szükséges.

Gőcze Péter dr.

## Képalkotó eljárások

**A halott magzatok mágneses rezonancia vizsgálata.** Huisman, T. A. G. M. és mtsai (MGH-NMR Center, Massachusetts General Hospital, Building 149, 13th Street, Charlestown-Boston, MA 02129, USA): Fetal. Diagn. 2002, 17, 58-64.



A szerzők tíz súlyos patológiás vagy fejlődési rendellenességben szenvedő magzatot vizsgáltak mágneses rezonanciával. A mágneses rezonancia-vizsgálat megerősítette az ultrahang-vizsgálattal nyert praenatalis leleteket, amelyek javallatát képezték a terhességmegszakításnak vagy születés után a resuscitatio mellőzésének. A két leg-állandóbb lelet az orrhypoplasia és epiphisealis pontozottság volt. További leletek: szemsorvadás, hályog, vakság, microcephalia, sükettség, növekedési és mentális retardáltság. A magzatok 15–25%-a warfarinhatásnak volt kitéve az első trimeszterben. Egyik esetben az ultrahang omphalokelét mutatott májherniatióval, facialis dysplasiával, szájpadhasadékkal, kétoldali vesedysplasiával. Mágneses rezonanciával tüdőhypoplasiát is kimutattak. A boncolás a leleteket igazolta.

A mágneses rezonancia vizsgálat hasznos a magzat agyának vizsgálatára, mivel ebben a periódusban az agy puha és mállékony, nehéz a koponyából kiemelni, a rögzítés pedig zsurorít. A halott magzat mágneses rezonancia vizsgálata a boncolás egyik alternatívája, amikor a szülők a boncolásba nem egyeznek bele.

Jakobovits Antal dr.

**A normális újszülött bél szürkeskálás és színes Doppler-sonográfias vizsgálata.** Faingold, R. és mtsai (Department of Diagnostic Imaging, The Hospital for Sick Children, Toronto ON, Kanada): *Pediatr. Radiol.*, 2002, 32, Suppl. 1, S19.

A szerzők 12 fiú és 8 lány újszülött belében vizsgálták az echoszerkezetet, falvastagságot, peristalticát és a bél falában a véráramlást. A bélvastagság 1 és 2,6 mm között váltakozott. A peristaltica minimum 10 kontrakció per centként. A bélfalban minden esetben láttak perfúziót.

Jakobovits Antal dr.

## Nefrológia

**Lipideltérések nephrosis szindrómában: a statinok terápiás szerepe.** Wheeler, D. (Centre for Nephrology, Royal Free and University Medical School, University College London, London, Anglia): *J. Nephrol.*, 2001, 14, suppl. 4, S70-75.

Nephrosis szindróma és hyperlipidaemia együttes jelenléte ismert. Jel-

lemzője az emelkedett LDL-, továbbá gyakran magasabb TG-szint és az alacsony HDL-szint. Az ok összetett, amennyiben a lipoprotein szintézise és katabolizmusa egyaránt károsodott.

Vizsgálatok szerint a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) reduktáz gátlása, azaz a statinok tűnnek a leghatásosabbnak terápiásan, ugyanakkor viszonylag a legbiztonságosabbak is.

Amennyiben bizonyítható, hogy csökkentik a cardiovascularis rizikót, ugyanakkor megőrzik a maradék vese-funkciót, úgy glomerularis betegségben széles körben ajánlott adásuk. Fokozottan veszélyeztetett betegcsoportról van szó, azaz magas kockázatú betegekről. Ugyanis a hyperlipidaemia önmagában is cardiovascularis rizikótényező, és ez nephrosisban hipertóniával társultan jelentkezik.

Másrészt vannak olyan feltételezések, hogy a hyperlipidaemia is okozhatja a vesekárosodás elmélyülését. Egyes állatkísérletek azt mutatták, hogy a plazma lipidszintjének csökkentése lassítja a glomerularis és tubulointestitialis betegségek progresszióját. Nephrosisban a plazma VLDL-, LDL- és Lp(a)-szintje emelkedik, ugyanakkor a HDL-szint csökken. A szérum-összcholesterolin 6,2 mmol/l fölött van, a vizeletben a fehérjeürítés 3,0 g/24 órát meghaladó.

Milyen lehetséges következményei vannak a hyperlipidaemiának nephrosisban?

1. Cardiovascularis:
  - a magasabb LDL- és Lp(a)-szint fokozza az atherogenitást,
  - a hipertónia és hypercoagulabilis rizikófaktor,
  - a microalbuminuria az I. és II. típusú diabetes mellitusban vascularis és nephrosisos rizikót is jelent.

Ezeket 1969-től több, bár kis beteganyagban, rövid utánkövetéssel és kontroll hiányában végzett vizsgálat bizonyította.

2. A vesebetegség progressziója.

Állatkísérletek bizonyították, hogy a lipid hozzájárul a glomerularis és tubulointerstitialis betegségek, így a chr. veseelégtelenség progressziójához. A lipid által indukált vesekárosodás alapja: lipoproteinlerakódás a mesangiumban és a tubularis interstitiumban, ami krónikus gyulladással reakció bevezetője lehet. Ez macrophaginfiltrációból, a mátrixkomponensek lerakódásából áll, amik együtt irreverzibilis gyulladást, egyben funkcióvesztést jelentenek. Humán adat az egyértelmű ok-okozati összefüggés bizonyítására kevés van, de annyi mondható, hogy normális lipidszint nem károsítja a normális ve-

sét. Ugyanakkor a hyperlipidaemia okozhatja a vesebetegség exacerbációját, azaz a vese érzékeny a lipid által ott okozott sérülésekre, károsodásra.

Miben áll a statinok hatása?

A kóros koleszterinszintézist csökkentik, gátolva a hepatocytákban a HMG CoA-reduktáz működését, ami a HMG CoA-nak mevalonáttá történő átalakulását aktiválja. Ugyanakkor az LDL-receptorok expressziójának emelésével a plazma koleszterinszintje csökken. A statin így megelőzi a plakk rupturáját, thrombosisát, azaz preventív a coronariaszindróma, továbbá az endothel-diszfunkció tekintetében, és fontos a koagulációs zavar megelőzésében. Ezen hatásai-  
val csökkenti a hirtelen cardiovascularis események számát. Ugyanakkor tudni kell, hogy ciclosporin és fibrát-származékok egyidejű szedése nagyobb rizikót jelentenek rhabdomyolysisre, így csökkentett dózist kell alkalmazni.

További vizsgálati csoportokat terveznek dializált és vesetranszplantált betegek bevonásával.

A statinok kedvező hatásai nephrosisban – melyek lehetnek lipidfüggők és nem lipidfüggők – a következőkben foglalhatók össze: dyslipidaemia korrekciója, koagulációs faktorok szintjének csökkentése, thrombocytaaggregáció csökkentése, mesangialis sejt proliferáció gátlása (*in vitro*), mátrixfelszaporodás gátlása és gyulladáscsökkentő hatás.

Bajkó Éva dr.

## Genetika

**Haladás az örökletes sükettség genetikájában.** Tekin, M., Arnos, K. S. és Pandya, A. (Dept. of Human Genetics, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. E-mail: apandya@hsc.vcu.edu): *Lancet*, 2001, 358, 1082-1090.

A „szeminárium” rovatban megjelent cikk szerzői abból az apropóból vállalkoztak a (normális hallás és) sükettség (halláscsökkenés) genetikájának áttekintésére, hogy a Humán Genom Program (HGP) előrehaladása, a cochleaspecifikus cDNS-könyvtárak létrehozása és megfelelő egérmodellek kifejlesztése számos olyan lokusz és ezek alléljeinek azonosítását tették lehetővé, amelyeknek szerepük van az örökletes sükettség kialakulásában.

Bevezetéstül a normális hallás néhány – molekuláris szintre is kiterje-



dő, tankönyvi – momentumát eleve-níti fel. A scala tympani és scala vestibuli kitöltő perilympa összetétele a vérplazmához hasonló, ennek megfelelően magas a Na<sup>+</sup>- és K<sup>+</sup>-koncentrációja. Ezzel szemben a scala mediában levő endolympha magas K<sup>+</sup>- és Na<sup>+</sup>-koncentrációval tűnik ki.

A Corti-szerv szőrsejtjei a hallás receptorai, amelyek a mechanikai ingereket elektromos impulzusokká alakítják. Az e sejtek apicalis felszínéből három sorban kiemelkedő sztereociliumok molekuláris váza aktinból és nem szokványos miozinból áll, és a sejtvázhoz kapcsolódik. A belső szőrsejtek az elsődleges érzőelemek, az afferens neuronok többsége ezek bazális felszínéhez kapcsolódik. A külső szőrsejtek fő funkciója a frekvenciafeloldás, erősítés, valamint a belső szőrsejtek modulálása. Afferens és efferens beidegzésük egyaránt van.

Ma még nem ismert, hogy a membrana tectoria nyíró mozgásai következtében elhajtó sztereociliumok milyen molekuláris mechanizmussal nyitnak ki egy kationcsatornát, amelyen K<sup>+</sup>-ionok lépnek be a citoplazmába, akciós potenciált generálva. A sejtmembrán depolarizációja Ca<sup>2+</sup>-csatornát aktivál, ezáltal Ca<sup>2+</sup>-ionok áramlanak be, s ez a folyamat váltja ki a neurotranszmitterek felszabadítását, amelyek a nervus acusticus megfelelő végkészületein váltanak ki akciós potenciált. A rendszer eredeti állapotba való visszatérésében, ide érve a sztereociliumok eredeti csúcsi kapcsolata tenziójának visszaállítását is, a nem szokványos miozinmolekulák is szerepet játszanak.

Az akciós potenciál kialakulása után a K<sup>+</sup>-ionok a szőrsejtek basolaterális oldalán a *KCNQ4* gén által kódolt fehérjéből álló csatornán át távoznak a szomszédos támasztósejtekbe, majd ezek között multimerizált connexin molekulákból álló réskapcsolatokon (gap junction) keresztül passzívan diffundálnak tovább, míg nem elérik a stria vascularis sejtjeit. Innen aktív pumpamechanizmussal kerülnek az endolymphába. E feszültségvezérelt K<sup>+</sup>-csatornák fehérjéit a *KVLQT1* és *KCNE1* gének kódolják.

A membrana tectoria acelluláris szerkezet, fehérjéinek mintegy fele kollagén. Ezen belül legtöbb a II-es típus, kevésbé gyakori a IX és XI. A nem kollagén fehérjék közül legnagyobb arányban az  $\alpha$ -tectorin van jelen.

Az endolympha pH-jának fenntartása (a cochleában pH = 7,4) alapvető jelentőségű a normális hallásban. A magas K<sup>+</sup>-koncentráció a pH emelkedésével jár. Ez ellen regulál egy H<sup>+</sup>-ATPáz, ami az interdentális sejtekben és a membranózus labirintus en-

dolymphaticus zsákjában található. E protein komplexben levő B1 alegység génje az *ATP6B1*, aminek hibája nem csak autoszomális recesszív süketességhez, hanem egyúttal renalis tubularis acidosishoz is vezet.

A hallásvesztés rendszerezését az 1. táblázat mutatja. [Fontos megjegyezni, hogy bár a legtöbb örökletes forma monolokuszosnak (monogénnek) mutatkozik, ezekben az esetekben is más gének és környezeti tényezők úgyszintén befolyásolhatják a fenotípus kialakulását.] Hallásvesztést idáig több, mint 300 esetben írtak le a néhány ezer génikus szindróma között. A felsorolás és a részletek megtalálhatók a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (Online Mendelian Inheritance in Man) honlapon. A 2. táblázatból látható, hogy – amint pl. a Waardenburg-szindróma esetén is – ugyanazon, jól körülhatárolható tünetegyüttesért is lehetnek felelősek különböző lokuszokon elhelyezkedő gének. (Klasszikus genetikai megfigyelésműködés szerint: pseudoallélik.)

Napjainkig mintegy 70, nem szindrómás hallásvesztésért felelős gén kromoszomális lokalizációját tisztázták (1. pl. – a csak hivatkozott – 3. táblázatot). A süketesség oldaláról megközelítve ezen lokuszok jelölési rendszere a következő: autoszomális domináns: *DFNA*; autoszomális recesszív: *DFNB*; X-hez kötött: *DFN*. A lokuszokat számozták, pl. *DFNA1-DFNA38*. (Az 1-es kromozómán talált módosító gén jele: *DFNMI*. Ez domináns szuppresszorként korrigálta a homozigóta *DFNB26* okozta süketéget egy pakisztáni család 7, rokonhá-zasságból származó tagjában.) A 70-ből már pontosan azonosítottak 11 autoszomális domináns, 9 autoszomális recesszív és két X-hez kötött recesszív gént. A *DFNB1* lokuszt a connexin 26 génjének találták (*CX26-GJB2*), s ez az összes nem szindrómás halláscsökkenés legalább 50%-áért tehető felelőssé. Néhány génről (pl. *CX26*, *CX31*, *MYO7A*) kiderült, hogy recesszív és domináns öröklődésű süketéget is okozhat. Más esetekben pedig valamely szindróma részét képező és szindrómához nem társuló süketéget egyaránt létrehozhat ugyanannak a génnek a mutált formája (pl. *PDS*, *MYO7A*, *CX26*).

A bevezetésben áttekintett molekuláris mechanizmusokból egyértelműen következik, hogy milyen fehérjék génjeinek a mutációi vezethetnek hallásvesztéshez. (1. pl. a 2. táblázatban a szindrómához kötődő és a 3. – csak hivatkozott – táblázatban a nem szindrómás formákat, valamint az ábrát az eredetiben.) Figyelembe kell itt venni, hogy egyes szerkezetek,

## 1. táblázat: A hallásvesztés klasszifikációja (az audiológiai fenotípus alapján)

Típus	Belsőfül-eredetű Vezetékes Kevert
Progresszió	Progresszív Nem progresszív Fluktuáló
Hangmagasság	Alacsony (< 500 Hz) Közepes (501–2000 Hz) Magas (> 2000 Hz)
Súlyosság	Enyhe (21–40 dB) Közepes (41–60 dB) Közepesen súlyos (61–80 dB) Súlyos (81–100 dB) Igen súlyos (> 100 dB)
Jelentkezés	Veleszületett Korai (gyermekkori) Késői (felnőttkori)
Vesztibuláris érintettség	Van Nincs
Ok szerinti gyakoriság: (a veleszületett és korai esetekre, csoportok százalékban)	Génikus (50–60%) Fenotípus Szindrómához kapcsolódó (30–40%) Szindrómába nem sorolható (60–70%) Az öröklődés módja (monolokuszos és mitokondriális) Autoszomális recesszív (70–80%) Autoszomális domináns (10–20%) X-hez kötött (1–2%) Mitokondriális (0–20%*)
Poligénes	Kromoszóma aberrációk
Nem-génikus (40–50%)	Teratológiai okok (pl. CMV, rubeola) Koraszülöttség Posztinatális infekció (pl. meningitis, otitis media) Ototoxicus gyógyszerek Acusticus vagy cranialis trauma

\* A mitokondriális mutációk gyakorisága erősen változó az etnikai hovatartozás függvényében.

ill. funkciók több fehérje közreműködésével valósulnak meg. Kiemelendő csoportok: a K<sup>+</sup>-ionok mozgásában/pumpálásában és az endolympha homeosztázisában szerepet játszó, citoskeletális elemek, a Corti-szerv strukturális fehérjéi (1. az ábrát az eredetiben). Ezeket a szerzők részletesen áttekintik. Külön foglalkoznak a mitokondriális DNS mutációi által okozott süketességgel.

Ez utóbbi (maternális öröklődés!) kapcsán említik az A1555G mutációt



2. táblázat: Néhány mendeli öröklődésű, hallásvesztéssel járó szindróma

Szindróma	Öröklődés módja	Lokuszok száma	Gén/lokusz/fehérje	A géntermék funkciója
Pendred	AR	1	PDS/7q22-31.1/pendrin	Klorid-jodid transzport
Usher	AR	10	(USHH1B) MYO7A/11q13.5/miozinVIIa (USHID) CDH23/10q21-22/harmonin USH2A/1q41	Nem szokványos miozin Cadherin-szerű fehérje
Branchio oto-renalis	AD	2	EYA1/8q13.3	Transzkripció faktor, szerepet játszik a belső fül (és a vese) fejlődésében
Waardenburg	AD	5	WSI és WSIII: PAX3/2q35 WSII: LMITF/3q14.1-p12.3  WSIV: EDNRB/13q22/ endothelin receptor B  EDN3/20q13.2-13.3/ endothelin-3 SOX10/22q13	A PAX, MITF és SOX10 transzkripció faktorok, számos szerv fejlődésében játszanak szerepet Az endothelin-3 és az endo- thelin receptor B az endo- thelin szignál útban játszanak szerepet
Alport	AR/XR	3	COL4A5/Xq22/IV-es típusú kollegén, alfa 5 COL4A3 és COL1A4/2q36-37/ IV-es típusú kollagén, alfa 3 és alfa 4 TCOF1/5q32-33.1	A bazálmembrán kialakítása a cochleában, szemben és vesében
Treacher Collins	AD	1	POU3F4/Xq21	Nukleo-citoplazmatikus transzport
Stapes fixáció/Gusher	XR	1	KVLQT1/11p15.5	Transzkripció faktor
Jervell és Lange-Nielsen	AR	2	KCNE1/21q22.1-22.2	A K <sup>+</sup> -egyensúly visszaállítása a belső fülben

\*A táblázat erősen kivonatolt, l. még a referáló megjegyzését alább.

3. táblázat: A már klónozott, nem szindrómás szenzoneuralis hallásvesztésért felelős gének

Lásd: „hereditary hearin gloss homepage” (<http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)

is, ami a 12S rRNS génben van. Következésképpen: ez a riboszomális RNS így jobban hasonlít bakteriális megfelelőjére, azaz érzékeny az aminoglikozid antibiotikumokra (l. streptomycin és társai ototoxicus hatását). Ugyanez a mutáció más családokban sükettséghez vezet egy nukleáris (a 8-as kromoszómán elhelyezkedő) módosító gén hatására. [A mitokondriális sükettség második leggyakoribb oka az A7445G mutáció a tRNSSer génben. További mutációk is ismertek (7472insC, T7510C és T7511C).]

Hangsúlyozzák a szerzők az újszülöttkori szűrés fontosságát is [agytörzsi audiometria (auditory brain stem response), EOAE (kiváltott otoakusztikus)]. A korai diagnózis és beavatkozás (6 hónapos kor előtt) jelentősen javíthatja a sérült hallású gyermekek kommunikációs készségét.

A hallássérültek genetikai diagnosztikájában fontosak, de korántsem elégségesek az anamnesztikus adatok. A negatív családi anamnézis még nem szól genetikai eredet ellen. (Pl. homozigóta recesszív gyermek, vagy új domináns mutáció, esetleg csökkent penetrancia stb.). A szindrómás esetekben korai öszülés, fehér csík (folt) a hajban, veserendellenességek, gyermekkori arrhythmia (vagy testvér hirtelen szívhalála és

egyéb pozitív családi anamnesztikus adat) utalhatnak a génikus hallássérültségre. Ugyanakkor tudnunk kell, hogy nem minden örökletes hallásvesztés veleszületett, vannak az első vagy második dekádban jelentkezők is. Számos fizikális lelet (szem, szív, pigmentáció, golyva, fülkagyló és egyéb) utalhat a kórállapotra, de a génikus süketégi esetek többségében ilyenek hiányoznak.

A szindromatológiában az egyéb tünetek felderítése is segíthet a pontos diagnózis felállításában. Pl. fizikális vizsgálatkor észlelt golyva Pendred-szindróma gyanúját veti fel (de rögtön megjegyzendő, hogy az ilyen betegek kb. felében nincs funkcionális eltérés a pajzsmirigyben), ugyanakkor CT-n az os temporalében észlelhető lehet tágult aquaeductus vestibularis (ám ez sem specifikus). A perklorátürítési teszt elvégeztetése segít, de ez sok helyen nem hozzáférhető. EKG-tünet (Megnyúlt QT-intervallum) utalhat a Jervell- és Lange-Nielsen-szindrómára. Szemészeti vizsgálat, nevezetesen elektroretinogram figyelmeztet az Usher-szindrómára. Haematuria és proteinuria jellemző Alport-szindrómában.

Ahol a kapcsolódó klinikai vizsgálatok nem vezetnek semmilyen eredményre, azaz nem szindrómához

kapcsolódó esettel állunk szemben, első helyen a CX26 molekuláris vizsgálata jön szóba. Mindenekelőtt a 35delG és 167delT mutáció fordulhat elő, az érintett testvérrel rendelkezőknek mintegy felében, és a sporadikus esetek 30–40%-ában. Bizonyos etnikumokban (spanyol, egyes ázsiaiak) gyakori a mitokondriális eredet.

A pontos géndiagnózis felállítása és a genetikai tanácsadás sokat segíthet mind a családnak, mind az érintetteknek az állapot megértésében, feldolgozásában és elfogadásában. A veleszületett süket vagy súlyosan nagyothalló betegek csoportja egyébként nem szokta e defektust abnormalitásnak értékelni. ([Ref.: A szerzők praenatalis diagnosztikáról és ennek esetleges konzekvenciáiról egyáltalán nem értekeznek.] Ugyanakkor, a korai diagnózis jelentőségét olyan esetben, mint a Jervell- és Lange-Nielsen-szindróma, nem lehet alábecsülni.

[Ref.: A „long QT (LQT)” tünetegyüttes differenciáldiagnosztikájában a Jervell- és Lange-Nielsen-szindrómát (az autoszomális recesszív öröklődés mellett, ami viszont nem feltétlenül derül ki a vizsgálatokban) a vele járó sükettség révén tudják elkülöníteni az autoszomális domináns Romano-Ward-szindrómától, amelyben ép a hallás. Ugyanakkor, hogy „ne legyen minden olyan egyszerű”, a Romano-



Ward LQT1 formájában a KVLQT1 (másként: KCNQ1, a terminológia még nem teljesen egységes) gén mutáns, ahogyan a JNL1 típusban is, valamint a KCNE1 mutációja detektálható a Jervell és Lange-Nielsen JLN2 formájában, hasonlóan az LQT5 formához a Romano-Wardban. (Ez utóbbi egyébként még más gének hibájának is lehet a következménye, 1. LQT2, LQT3 és LQT4.) A magyarázat a funkciónyeres és a funkcióvesztés mutációtípusok különbözőségében lelhető fel.

A téma aktualitását hangsúlyozza, hogy pl. a connexin mutációról a közelmúltban olvashattunk az OH referáló rovatában (2002, 143, 1957-1958.)

Schlammadinger József dr.

## Reumatológia

**A reaktív arthritisek diagnosztikája és antibiotikus terápiája.** Sieper, J., Braun, J. (Prof. Dr. med. Joachim Sieper. Universitätsklinikum Benjamin Franklin Medizinische Klinik I-Rheumatologie. Hindenburgdamm 30. 12200 Berlin, Németország, Tel: 030/8445-4547. Fax: 030/8445-4582. E-mail: hjsieper@zedat.fu-berlin.de): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 125, 1893-1896.

Az urogenitalis tractus Chlamydia trachomatis- (Chl. t.), vagy a bél Enterobacterium-infekciója reaktív arthritist idézhet elő. Az esetek 50%-a HLA-B27 pozitív. A reaktív arthritisek a szeronegatív spondarthritis csoportjába tartoznak, mivel a betegek egy részében ankylotizáló spondylitis képe fejlődik ki.

Közép- és Észak-Európában a leggyakoribb bakteriális kórokozók: Chlamydia trachomatis, Yersinia és Salmonella.

A reaktív arthritisszerű típusos képére az alsó végtagok aszimmetrikus oligoarthritis jellemző. Az átlagos betegség tartam 3-6 hónap. A betegek 20%-ában a tünetek 12 hónappal tovább is fennállnak.

Korábban a reaktív arthritisszerű diagnózisának a felállítása csaknem kizárólag egy megfelelő infekció klinikai tüneteinek – mint az urethritis, a cervicitis vagy a hasmenés – nyugodott. A betegek többségénél azonban megelőző infekció tünetek nélkül, vagy csak csekély tünetekkel zajlik, melyeket a betegek alig vesznek észre.

A reaktív arthritisek diagnózisa lényegében a megelőző bakteriális infekció direkt vagy indirekt laboratóriumi bizonyításán nyugszik. A diagnosztikai eljárás során a pozitív lelet

csak akkor használható, ha a diagnosztizálandó kórkép prevalenciája, valamint az alkalmazott teszt szenzitivitása és specifitása ismert. Az ehhez szükséges adatokat és a valószínűségszámítás programját a berlini egyetemi klinika interneten rendelkezésre bocsátja.

A Chlamydia által indukált reaktív arthritisszerű laboratóriumi diagnosztikája a Chl. elleni antitest szerológiai vizsgálatán, ill. a Chl. t. reggeli első vizeletből vagy ízületi folyadékból polimeráz láncreakció segítségével történő direkt kimutatásán alapul. A szerológiai módszer viszonylag csekély szenzitivitású és specifitású, nem haladja meg a 75%-ot.

Ha atípusos, vagy RA-re jellemző polyarthritisszerű esetben a Chl. szerológiai lelet pozitív, a reaktív arthritisszerű valószínűsége 5% alatt van. Reaktív arthritisszerű klinikai kép esetén, ha a Chl. szerológiai lelet pozitív, a Chl. által indukált reaktív arthritisszerű valószínűsége nem magasabb, mint 30%. Ezért a pozitív szerológiai leletet más leletekkel is alá kell támasztani, pl. HLA-B27 antigén vizsgálatával, vagy a Chl. t. vizeletből történő kimutatásával. Ez utóbbi diagnosztikus értéke magasabb, mint a szerológiai vizsgálaté. A Chl. t. synovialis folyadékból polimeráz láncreakcióval történő kimutatásának különösen nagy diagnosztikus értéke van, a specifitás azonban itt sem éri el a 100%-ot, ugyanis az ízületi folyadékokban egyéb arthritisek esetében, sőt egészségesek ízületében is találtak Chl. t.-t.

Az ehhez szükséges, kereskedelemben is kapható teszt azonban még nem áll rendelkezésünkre. Jelenleg a Chl. t. vizeletből történő kimutatására szolgáló molekulárbiológiai módszer nem eléggé szenzitív. A Chl. által indukált reaktív arthritisszerű laboratóriumi vizsgálata tehát csak akkor célszerű, ha a kórkép erős gyanúja áll fenn.

A bakteriális antitestek igazolása, a bakteriális DNS kimutatása az ízületből, ill. az anti-Chlamydia, anti-Yersinia és anti-Salmonella IgA-antitest igazolása a szérumból ahhoz a feltevéshez vezetett, hogy az ízületekben, a bélben vagy a nyirokcsomókban tartósan perzisztáló baktériumok felelősek a reaktív arthritisek fellépéséért és krónikus lefolyásáért. Ezért a reaktív arthritisek kezelésében a tartós antibiotikus terápia eredményességét illetően nagy volt a remény. Ennek ellenére az eddigi antibiotikumtanulmányok nem bizonyították a kezelés előnyét a megbetegedés súlyosságára és időtartamára vonatkozóan.

Bár a Chl. t. által indukált reaktív arthritisszerű betegeknél néhány tanulmány szerint a tetracyclin- vagy a

ciprofloxacinnal történő kezelés előnyös volt, a betegek csoportja túlságosan kicsi ahhoz, hogy a kérdésben végleges véleményt lehessen alkotni. Ehhez a Chl. által indukált reaktív arthritisszerű betegek tartós antibiotikus kezelésének további vizsgálatára volna szükség.

Arra is van utalás, hogy az eddig alkalmazott antibiotikumok nem optimálisak. In vitro tanulmányok bizonyítják, hogy az azythromycin az intracelluláris Chl-fertőzés kezelésében jobb a ciprofloxacinnál, és hogy az azythromycin-rifampicin kombináció hatásosabb, mint az azythromycin egyedül. Ezzel szemben úgy tűnik, hogy tetracyclinnel vagy makrolidokkal végzett 10-14 napos antibiotikus terápia a reaktív arthritisszerű megújulást, ha a Chl. t. az urogenitalis traktusból vagy a vizeletből kimutatható volt.

Az enterális reaktív arthritisszerű tartós antibiotikus kezelését vizsgáló tanulmányok túlnyomóan a Yersinia által indukált folyamatokra vonatkoznak. A Yersinia és Salmonella által indukált reaktív arthritiseket vizsgáló nagyobb, összehasonlító tanulmány a ciprofloxacinnal és placebóval kezelt csoportok között 3 hónap után semmi különbséget nem talált. Kis betegszámra vonatkozó (6 ciprofloxacinnal, 11 placebóval kezelt beteg) tanulmány szerint a ciprofloxacinterápia után a tünetek tartalmának lerövidülését, a Yersinia-ellenes IgA-titer csökkenését, és a bélmucosából a Yersinia antigén eltűnését észlelték.

A Chl. által indukált urethritis/cervicitisszerű ellentétben a Salmonella-enteritis antibiotikus kezelése a reaktív arthritisszerű fellépését és időtartamát nem befolyásolja.

A gyakorlat számára összegzésként azt mondhatjuk, hogy hónapokig tartó antibiotikus terápia a reaktív arthritisszerű betegek esetében nem javasolt. Amennyiben kiderül, hogy a Chl. által indukált reaktív arthritisszerű ilyen antibiotikus terápia vagy kombináció esetleg effektívnek bizonyul, ezt további tanulmányokkal igazolni kell. Ha a Chl. az urogenitalis traktusból kimutatható, 10-14 napos antibiotikus kezelés szükséges. A fertőzéses enteritis antibiotikus kezelése nem befolyásolja a következményes arthritisszerű fellépését.

Bene Éva dr.

## Szervátültetés

**A vesetranszplantátum elvesztésének rizikója kiújuló glomerulonephritis miatt.** Briganti, E. M.,



Ross, G. R. és mtsai (Steven J. Chadban Department of Nephrology, Monash Medical Centre, 265 Clayton Rd., Clayton, Victoria, Ausztrália): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 103-109.

A kiújuló glomerulonephritis a vesetranszplantátum elvesztésének ismert oka, ugyanakkor ennek a komplikációnak az incidenciája kevéssé ismert. A végstádiumú veseelégtelenség oka kb. 50%-ban krónikus glomerulonephritis. Transzplantáció esetén a betegség kiújulását 6–19,4%-ra teszik.

A szerzők tanulmányában a kiújuló glomerulonephritis következtében létrejövő allograftvesztés incidenciáját mérték fel. Ausztráliában 1988–1997 között 1505 biopsziával igazolt krónikus glomerulonephritises beteg követke első vesetranszplantációjuk után. A betegség kiújulását szintén biopsziával igazolták.

A krónikus glomerulonephritist 6 fő csoportra osztották: 1. mesangiocapillaris glomerulonephritis (88 beteg), 2. fokális segmentalis glomerulosclerosis (221 beteg), 3. membranous nephropathia (81 beteg), 4. IgA-nephropathia (532 beteg), 5. paucimmún félholdképződéssel járó glomerulonephritis (102 beteg), 6. egyéb glomerulonephritis típusok (481 beteg). Az utóbbi csoportba sorolták pl. a lupus nephritist (81 beteg) glomerularis basalmembran elleni antitestet (44 beteg), Henoch-Schönlein-purpurát (24 beteg), IgA negatív mesangioproliferatív glomerulonephritist (40 beteg), a familiaris glomerulonephritist (70 beteg), mesangiocapillaris glomerulonephritis II. és III. típusát (18, illetve 2 beteg).

Vesetranszplantátum-vesztés kiújuló glomerulonephritis következtében 52 esetben volt észlelhető, ami a tízéves követési periódusban 8,4%-os incidenciát jelent. Az allograftvesztés legmagasabb incidenciája fokális segmentalis glomerulosclerosis és I. típusú mesangiocapillaris glomerulonephritis esetén volt.

Ugyanakkor, egyes betegségekben, mint pl. a glomerularis basalmembran elleni antitest betegség, lupus nephritis transzplantátum-vesztést nem észleltek a megfigyelési időszakban az alapbetegség kiújulása miatt. Ezek azonban óvatosan kezelendő adatok, mivel néhány diagnózis esetén a betegszám nem volt elég nagy, valamint az is valószínű, hogy néhány százalékos kiújulás volt, anélkül, hogy az allograft elvesztéséhez vezetett volna.

Szintén hozzájárulhat az eredményekhez, hogy jelenleg Ausztráliában a transzplantációt pl. 12 hónappal a

glomerularis basalmembran elleni antitest betegség kezelésének befejezése után végzik, ami szintén csökkentheti a speciális glomerulopathia kiújulásának rizikóját.

A glomerulonephritis típusa, a recipiens neme (férfi), a panelreaktív antitestek magas titere (anti-HLA antitestek) független jelzői a kiújulás kockázatának.

Az alapbetegség kiújulása volt a harmadik leggyakoribb oka az allograftvesztésnek a vizsgált 10 év alatt a krónikus rejeckció és a funkcionáló grafttal történő halálózás után. A szerzők eredményei és a korábbi tanulmányok is arra utalnak, hogy a glomerulonephritis kiújulása miatti transzplantátum-vesztés az idővel növekszik, és egyre nagyobb jelentőségre tesz szert, mivel az allograftok túlélése a jelenlegi terápiával folyamatosan nő.

Harsányi Judit dr.

## Szerzett immundefektus (AIDS)

**Acanthosis nigricans, az inzulin rezisztencia új megnyilvánulása olyan betegekben, akiket proteáz-inhibitorokkal kezeltek.** Mellor-Pita, S. és mtsai (Servicio de Medicina Interna 1, Clínica Puerta de Hierro Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spanyolország): *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 716-717.

Egészen friss közlések szólnak arról, hogy HIV pozitív egyének proteáz-inhibitorokkal történő kezelése során a betegekben inzulinrezisztencia alakulhat ki (*Dubé M. P.*: *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 1467-1475., illetve *Thiébaud R. és mtsai*: *Ibid.*, 2002, 31, 1482-1487).

A madridi szerzők egy 36 éves, 5 évvel korábban HIV pozitívnak diagnosztizált férfi gyógykezeléséről számolnak be, akit 19 hónapon át proteáz-inhibitorokkal (először ritonavirrel) kezeltek, a kezelést zidovudin, majd stavudin, didanosin és nevirapin gyógyszerekkel egészítették ki. E készítményeket 19, illetve 17 hónapon keresztül kapta a beteg. A ritonavirral történt kezelés 9. hónapja után vették észre diabetes kifejlődését, diszkrét hasi obesitást, valamint a hónalj- és könyökhajlatban hyperpigmentatio megjelenését. Az ekkor elvégzett laboratóriumi vizsgálatok igazolták a 2-es típusú diabetes fennállását (az 5,5 ng/ml-es bazális C-peptid-szint stimulálásra 12 ng/ml-re emelkedett). A hónalji részből történt bőrbioopszia *acanthosis nigricans* képét

mutatta. A beteg ez után per os hypoglykaemizáló szereket szedett jó eredménnyel.

A fenti laboratóriumi vizsgálatok között az inzulinszintet 41,10 mg/dl-es értékűnek találták, egyéb kiegészítő speciális vizsgálat a magas inzulin rezisztenciát bizonyította.

Inzulinrezisztencia a HIV pozitív egyének 61%-ában fordul elő, ha a betegeket proteáz-inhibitorokkal kezelik. *Acanthosis nigricans* előfordulása sokkal ritkább, de a szerzők véleménye szerint a hyperinsulinaemia kedvez a jelenség kialakulásának a bőrben, a keratinocyták és fibroblastok proliferációjának stimulálásával. Mindenesetre a szerzők véleménye szerint a HIV pozitív betegek proteáz-inhibitorokkal történő kezelése során indokolt a betegek bőrének gondos vizsgálata is, mert *acanthosis nigricans* megjelenése utalhat a diabetes mellitus kialakulására is.

Iványi János dr.

**A COL-1492, a nonoxynol-9 vaginalis gél hatékonysága a HIV-1 átvitelére női szexmunkásokon: randomizált, kontrollált tanulmány.** van Damme, Lut és mtsai (CONRAD, 1611 North Kent Street, Suite 866 Arlington, VA 22209, USA): *Lancet*, 2002, 360, 971-977.

A nonoxynol-9 (RINN, nonoxinol-9) egy, a patikákban recept nélkül kapható, *in vitro* anti-HIV aktivitással is rendelkező spermicid kenőcs hatóanyaga. A nonoxynol-9 az USA-ban 1960 óta elérhető, és olcsósága, egyszerű alkalmazhatósága miatt gyorsan elterjedt a fejlődő országokban is. Az UNAIDS által támogatott vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy összehasonlítsa a placebót és a hatóanyagot tartalmazó gél hatását a HIV-1 transzmissziójára afrikai (Dél-Afrika, Benin, Elefántcsontpart) és délkelet-ázsiai (Thaiföld) női prostituáltknál.

A placebóval kontrollált vizsgálatban három év alatt csaknem 800 nőnél hasonlították össze a partnerek számát, a szexuális szokásokat, a leggyakoribb nemi úton terjedő fertőzések és a nőgyógyászati megbetegedések előfordulásának arányát, valamint a HIV átvitelét. Valamennyi jelentkezőt az első HIV-teszt elvégzése előtt tájékoztatták a HIV-vel kapcsolatos legfontosabb ismeretekről, részletes nőgyógyászati vizsgálatot és terhességi tesztet végeztek, az esetleges nemi betegségeket megfelelő kezelésben részesítették.

A végleges eredmények szerint a nonoxynol-9 használata fokozza a ri-



zikót a HIV-fertőzés szempontjából. A veszély különösen magas azoknál, akik a gélt naponta 3-nál többször használják, ugyanakkor náluk sokkal gyakoribb az epithelium sérülése is. A nonoxynol-9 gyakori alkalmazása károsítja a vagina hámját, és így megkönnyíti a HIV átjutását. Az ennél ritkább nonoxynol-9 használat sem negatív, sem pozitív irányban nem befolyásolja a HIV-transzmissziót, és erre a szexuális szokásoknak (a védekezés nélküli szex gyakorisága, analis szex) sincs befolyása. A hatóanyagot tartalmazó gél és természetesen a placebo tartalmazó sem nyújtott semmilyen védelmet a Neisseria gonorrhoeae- és Chlamydia trachomatis-fertőzésekkel szemben.

Végeredményben megállapítható, hogy a nonoxynol-9-tartalmú készítményeknek nincs helyük a HIV-prevencióban, használatuk inkább károsnak tekinthető, mint hasznosnak. A fejlődő országokban a hatékony antiretroviralis kezelés és megfelelő oltóanyag hiányában a megelőzésnek az alapvető ismeretek terjesztését, óvszerhasználatot és a biztonságos szexuális magatartást kell előtérbe helyezni.

Lieber Zsuzsa dr.

## Szív- és keringési betegségek

**Elsődleges koszorúverőér-angioplastica versus praehospitalis fibrinolysis heveny myocardialis infarctusban: randomizált tanulmány.** Bonnefoy, E. és mtsai [CAPTIM-tanulmány csoport] (Különnyomat és levelezés: Prof. P. Touboul, Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, BP Lyon-Montchat, 69394 Lyon Cedex 03, Franciaország [e-mail: paul.touboulchu-lyon.fr]); Lancet, 2002, 360, 825-829.

Akut myocardialis infarctusban a reperfúziós kezelés célja a halálozás és a morbiditás csökkentése. Ezen célok annál eredményesebben valósíthatók meg, minél korábban, tökéletesebben és tartósabban sikerül a szívizominfarctusért felelős coronariaág területén a véráramlás helyreállítása: így akadályozható meg vagy csökkenthető a myocardialis ischaemia kialakulása, és ennek következtében megmarad vagy kevésbé károsodik a systolés és a distolés kamraműködés és kevesebb a szövődmény.

Az elsődleges angioplastica tökéletesebb coronariakeringést biztosít,

mint a kórházban végzett fibrinoldás, így ismétlődő myocardialis infarctus ritkábban lép föl. A primer coronaria-angioplastica versus inhospitalis fibrinolysis összehasonlító tanulmányok szisztematikus áttekintése után megállapítható volt, hogy az elsődleges angioplasticánál a 30 napos halálozás kedvezőbben alakult; a primer angioplastica mindazonáltal óhatatlanul a kezelés megkezdésének bizonyos mértékű késleltetését, és így a terápia hasznos csökkenését vonhatja maga után.

A rövidebb terápiás időablak szem előtt tartása minden revascularisációs beavatkozás sarkalatos pontja: ha a tünetek kezdete és a fibrinoldás megkezdése között eltelt idő 1 óránál rövidebb, az iv. fibrinolissal 1000 beteg közül 35 étellel sikerült többet megmenteni, a tünetek kezdete után 2–6, ill. 7–13 órával alkalmazott fibrinoldással már csupán 25-tel, ill. 16-tal több beteg élete menthető meg. A praehospitalis (a helyszínen, az intézeti beszállítást megelőzően alkalmazott) fibrinolissal – az inhospitalis fibrinoldással egybevetve – 33–130 perces terápiás időablak rövidülés érhető el: több ilyen tanulmány elemzése kapcsán kimutatható volt, hogy ily módon a halálozás 17%-kal csökkent (p = 0,03).

Újabb számos – megfelelő műszerezettségű és személyi adottságú – klinikai központban a fibrinoldó terápiát egyre gyakrabban kombinálják rescue angioplasticával [Ref.: rescue (mentő) PTCA alatt értik az akut coronariaocclusio miatt történő azon sürgősségi revascularisációs beavatkozást, amelyet a sikertelen thrombolysis után – a koszorúverőér-elzáródás megszüntetése céljából – végeznek].

Jelen tanulmány célja annak tisztázása, hogy a betegek számára az elsődleges coronariaangioplastica, vagy pedig a praehospitalis fibrinolysis jár-e több haszonnal, amely utóbbi terápiás stratégiát urgens rescue angioplastica elvégzésére fölkészült kórházba történő beszállítással egészítenek ki. (Ilyen jellegű direkt összehasonlító vizsgálat eddig még nem történt.)

Prospektív, randomizált, multicentrikus, részben vak módszerű vizsgálatról van szó, amit a Hospices Civils de Lyon koordinált. A tanulmányban Franciaország-szerte 27 harmadlagos szintű kórház és a velük szorosan együttműködő és hozzájuk tartozó mobil sürgősségi egészségügyi szolgálatok (Service d'Aide Médicale d'Urgence – SAMU) vettek részt. Az akut myocardialis infarctus során szükségessé válható elsődleges urgens coronariaangioplastica rutinszerű elvégzésében mind a 27 részt vevő

kórházi orvosmunkacsoport nagy gyakorlattal rendelkezett, az intervenciócs team a nap 24 órájában elérhető készenlétben állt. A mobil sürgősségi orvos által vezetett segélyszolgálatok (SAMU) személyzetének az AMI kórimzésében nagy rutinja volt, minden korszerű, újraélesztéshez szükséges eszközt (a defibrillátort is beleszámítva) magukkal vitték, azokat kitűnően kezelték, a praehospitalis fibrinoldó terápiát rutinszerű biztonsággal alkalmazták.

A betegek toborzása-beszervezése 1997. július és 2000. szeptember között történt. A vizsgálatba azokat vették be, akiknél a szívizominfarctus első tünete 6 óránál rövidebb időn belül jelentkezett, és akiknél a mellkasi fájdalom 30 percnél tovább tartott, nitrátra nem reagált és az EKG-n 2 vagy több egymással határos elvesztésben 0,2 mV vagy annál nagyobb ST-szakasz-emelkedés vagy bal Tawara-szár-blokk volt észlelhető. A vizsgálatba történő besorolás kizáró kritériumai: ismert vérzési rendellenesség vagy a fibrinolysis bármilyen ellenjavallata; súlyos vese- és májelégtelenség; aortofemorális bypass vagy minden olyan állapot, amely a combverőérhez való hozzáférést akadályozta; cardiogen shock; kórelőzményben aortocoronaria bypass műtét (CABG); ha föltételezhető volt, hogy a kórházba való szállítás időtartam az 1 órát meghaladja.

A tanulmányban részt vevő 840 beteg közül véletlenszerűen választottak ki 419 egyént praehospitalis fibrinoldó kezelésre és 421-et elsődleges coronariaangioplasticára, a randomizálás a helyszínen, többnyire odahaza vagy a munkahelyen történt.

Minden beteg 500 U heparinbolus- és 250–500 mg orális vagy vénás aspirinmedikációban részesült. A praehospitalis fibrinolysises paciensek intravenásan 15 mg alteplase-bolust kaptak; ezt követte 0,75 mg/tskg (legfeljebb 50 mg) 30 perces időtartamú, majd 60 perces 50 mg/tskg (Max. 35 mg) alteplase-infúzió; az alteplase maximális összadagja 100 mg.

Az elsődleges koszorúverőér angioplasticára véletlenszerűen kijelölt betegeket a megfelelő intervenció adottságokkal rendelkező egészségügyi intézménybe szállították, ahol az occlusióért felelős coronaria károsodott keringését helyreállítandó a coronaria-angioplasticát a standard föltételek mellett elvégezték. A protokoll előírta, hogy a bal fő koszorúverőér-törzs érintettségénél vagy súlyos háromérbetegség esetén a coronaria-angioplastica helyett CABG-t kell végezni.



A stentkezelésben is részesült coronaria-angioplasticás betegeknek 1 hónapig thienopyridint adagoltak. A protokoll szerint minden beteg béta-adrenerg-gátló atenololmedikációban, az elülső falis infarctusos betegek pedig angiotenzin-konvertáló enzim gátló (ACEI) terápiában részesültek. A jelen CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) tanulmányban részt vevő kardiológiai osztályokon bevett gyakorlat volt, hogy a fibrinolysist követően, amennyiben a mellkasi fájdalom továbbra is fennállt, vagy az EKG-n szívizom-ischaemiára utaló tartós jeleket észleltek, urgens rescue (mentő) coronariaangioplasticát végeztek.

A terápiás eredményeket külön orvosbizottság értékelt, melynek tagjait a kezelés módjáról előzőleg nem tájékoztatták (vak módszer).

A betegek követését az orvosi vizitek, az orvosi telefonos interjúk és a kérdőívek biztosították.

Az elsődleges összetett végpont: 30 napon belüli exitus letalis, nem fatális ismétlődő myocardialis infarctus, nem végzetes, súlyos (az önellátást lehetetlenné tevő) stroke. A szekunder végpontokat 30 napos kezelés után értékelték: cardiovascularis halálozás, kezeléssel dacoló ismétlődő szívizom-ischaemia, cardiogen shock, súlyos vérzés, sürgős revascularisációs beavatkozás (PTCA vagy CABG).

Minden agyi vascularis inzultusra (stroke) gyanús esetben CT vagy MRI történt. Súlyos vérzéses szövődményhez sorolták az agyvérzést, vagy a vérátömlesztést igénylő, hemodinamikai veszélyt jelentő haemorrhagiás állapotot. Az ismétlődő szívizominfarctus kóriszmézése a mellkasi fájdalom és az EKG-elváltozásokon kívül magában foglalta a CK és a troponin diagnosztikus mértékű emelkedését.

Az eredményekből:

– A prae-hospitalis ellátást végző, mozgó sürgősségi csapatok (SAMU) által föltételezett szívizominfarctus diagnózisokat a kórházi munkacsoportok az esetek 94,8%-ában megerősítették ( $p < 0,001$ ).

– A prae-hospitalis fibrinolysises kohorszban a tünetek föllépésétől a véletlenszerű terápiás besorolásig eltelt időtartam csaknem teljesen egyezett az elsődleges angioplasticás csoportban észleltével [107 (76–158) versus 108 (76–162) min.].

– Amint az várható volt, az első tünetek föllépésétől a reperfusió intervenció foganatosításáig tartó időablak rövidebb volt a prae-hospitalis fibrinoldó terápiában részesülőknél, mint az elsődleges angioplasticás csoportban (időablak az első ballon fel-

fúvásáig) [120 (95–180) versus 190 (149–255) perc.]

– A prae-hospitalis fibrinolysises kezelésre véletlenszerűen kijelölt 419 egyén közül 400 (95,4%) kapott fibrinoldó terápiát.

– A 421 elsődleges angioplasticára kiválasztott betegnél 364 esetben történt PTCA: a beavatkozás után 89,5%-ban érték el a coronariakeringés TIMI-3 fokozatú restitúcióját [Ref.: TIMI-3 fokozat: teljes reperfusio, azaz tökéletesen helyreállt koszorúverőér-véráramlás az infarctusért felelős beteg coronariaágban]. Az elsődleges angioplasticás csoportban 1 esetben sem volt szükség coronariaáthidaló műtetre (CABG).

– Mindkét csoport jelentős hányada részesült bétareceptor-blokkoló, ACE-gátló és statinterápiában, a differencia nem szignifikáns [358 (93%) versus 334 (86,3%); 212 (53,8%) versus 194 (49,2%); 231 (57%) versus 222 (54,7%)].

Ami az elsődleges végpont alakulását illeti:

– A 30 napos összetett eseményekben (exitus letalis, nem fatális ismétlődő szívizominfarctus, nem végzetes súlyos stroke) a prae-hospitalis fibrinolysises és az elsődleges angioplasticás csoport között nem volt jelentős differencia [34 (8,2%) vs. 26 (6,2%); 1,96 (–1,53–5,46),  $p = 0,29$ ].

– A két kohorsz egybevetésekor maga a halálozás alakulása sem mutatott szignifikáns különbséget [16 (3,8%) vs. 20 (4,8%); –0,93 (–3,67–1,81),  $p = 0,61$ ].

– Nem regisztráltak szignifikáns eltérést a prae-hospitalis fibrinolysises és az elsődleges angioplasticás kezelésben részesülőknél a stroke előfordulását tekintve, bár a trend az előbbieken kifejezettebb volt [4,0 (1,0%) versus 0; 1,00 (0,02–1,97),  $p = 0,12$ ].

– ugyanez a helyzet az ismétlődő myocardialis infarctus viszonylatában is [15 (3,7%) versus 7 (1,7%); 1,99 (–0,27–4,24),  $p = 0,13$ ].

Ami a másodlagos végpontok alakulását illeti:

– Nem volt lényeges különbség a 2 csoport között a cardiovascularis halálozás és az ismétlődő szívizom-ischaemiás események szempontjából [16 (3,8%) vs. 18 (4,2%),  $p = 0,86$ ; 29 (7,2%) vs. 16 (4,0%),  $p = 0,09$ ].

– Nem találtak szignifikáns különbséget a súlyos vérzéses események előfordulásában, az agyvérzés és az ischaemiás stroke számának alakulásában a 2 terápiás kohorsz között ( $p = 0,06$ ;  $p = 0,50$ ;  $p = 0,50$ ).

Az eredmények közül feltétlenül említésre érdemes még:

– A prae-hospitalis fibrinolysises csoportban 106 alkalommal (26,0%) történt rescue (mentő) angioplastica.

– Az összes előre nem tervezett revascularisációs beavatkozás (PTCA vagy CABG) lényegesen gyakoribb volt a prae-hospitalis fibrinolysises kohorszban (34,5% vs. 4,7%;  $p < 0,0001$ ); a leggyakoribb revascularisációs intervenció az urgens coronariaangioplastica (33,0% vs. 4,0%;  $p < 0,0001$ ).

Egyértelműen megállapítható, hogy a primer coronaria-angioplastica a heveny szívizominfarctusban nem nyújt több terápiás hasznot, mint a prae-hospitalis fibrinolysis, ha az így ellátott(elő)kezelt betegeket olyan 1 órán belül elérhető kórházba szállították, ahol a tárgyi és a személyi föltételek adottak voltak arra, hogy szükség esetén a nap 24 órájában elvégezzék az urgens rescue (mentő) coronariaangioplasticát. A mortalitás, morbiditás mindegyik, de főleg a prae-hospitalis fibrinolysises csoportban a várakozást meghaladóan igen kedvezően alakult; mindennek több oka is lehet: 1. A helyszínen foganatosított fibrinoldó terápia szinte azonnali, késedelem nélküli beindítása a kezelés eredményességét exponenciálisan növeli. 2. A prae-hospitalis fibrinolysisenél acceleráltan alteplase-t adagoltak, amely tapasztalat szerint az esetek 60–63%-ában eredményezi a coronariakeringés TIMI-3 fokozatú restitúcióját. 3. A minden kívánható személyi és tárgyi föltétellel rendelkező fogadó osztályok kiváló eredménnyel (89,5%-ban TIMI-3 koszorúverőér-keresés!) és ésszerűen liberálisan (a prae-hospitalis fibrinolysissel kezelték mintegy 30%-ánál) alkalmaztak rescue coronariaangioplasticát. 4. Példamutatóan jó, súrlódásmentes volt az együttműködés a Hospices Civils de Lyon, a 27 fogadó kórház, a hozzájuk tartozó mobil sürgősségi munkacsoportok (SAMU) és a munkairányító centrum között. Csakis a felsorolt kedvező feltételek, adottságok együttese tette lehetővé a kiváló eredményeket.

A szerzők felvetik annak lehetőségét, hogy az így elért terápiás sikerek az alacsony molekulatömegű heparinok a GP IIb/IIIa receptor antagonisták kiterjedtebb alkalmazásával, valamint az alteplaseinfúzió helyett a fibrinoldó szer bolusban történő prae-hospitalis adásával tovább fokozhatók.

Fischer Tamás dr.

## Traumatológia

**A porcdefektusok kezelése.** Jubel, A. és mtsai (Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,



Köln, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 1904-1908.

A traumás porckárosodások az arthrosisok leggyakoribb okai a korai arthrosishoz. Jelenleg nem ismeretes olyan specifikus kezelés, mely a sérülés helyén normális, funkcióra alkalmas ízületi porc regenerációjára képes lenne. Kivételt képez a nagy osteochondralis fragmentumok korai rögzítése felszívódó szegekkel. Fiatal, aktív betegeknél az ízületi felszín pótlására a magas lazulási arány miatt hosszú távon kedvezőtlen.

A porcanyag sejtanyaghiány; extracelluláris matrixát a porcsejtek szintetizálják és döntően II. típusú kollagénből és proteoglikánokból áll. Regenerációs képessége csekély. A klinikai tüneteket okozó porcdefektusok méretét 2 cm-re teszik.

A porcdefektus mélysége szerint Outerbridge 4 fokozatot különböztet meg. Az I. fokozat a porc felpuhulását, a II. felületet porckárosodást és fissurákat, a harmadik a subchondralis csontig terjedő fissurákat és lemezes hámlást, a negyedik fokozat a subchondralis csont szabaddá válását jelenti.

A kezelésre alkalmazott intraarticularis szteroidokról bebizonyosodott, hogy nem csökkentik, hanem fokozzák a porcdestrukciót. A hialuronsav intraarticularis injekciója placebokontroll mellett nagy klinikai anyagon nem bizonyította statisztik-

kusan az arthrosis kedvező befolyásolását.

A sebészi kezelés lehetőségei függenek a defektus nagyságától, mélységétől és elhelyezkedésétől, valamint a kísérő meniscus-, szalagsérülések, illetve tengelydeformitások fennállásától. Az artroszkópos átöblítés és debridement hatásának alapja a gyulladáshoz vezető mediátorok eltávolítása. Az eredmény 10 év alatt szinte teljesen megszűnik. Az intrinsic gyógyulás elősegítését célozza a subchondralis csont megnyitása, a véralvadék nem specifikus összejtjeinek felhasználása céljából, hogy rostos porcregenerátum keletkezzen. A Pridie-fúrás vékony fúróval, a microfractura technika vékony árral történik, utóbbinál nincs ártalmas hőhatás. Az abrasziós plasztika artroszkópos „shaver”-rel a sérült porc eltávolítását, a subchondralis csont megnyitását végzi. Az eredmények rövid távon kielégítőek, de évek múlva nem mutathatók ki. Előrehaladott arthrosishoz az endoprotézis alternatívájaként megkísérhető eljárásnak tartják.

A biológiai porc regenerációt célozza meg az autológ porc/csonthengerek transzplantációja. A hengereket a femur kevésbé terhelt pereméről nyelik, és 1–85, cm<sup>2</sup>-es defektusokat átlagosan 8 hengerrel kitöltve 91%-os jó eredményről számolnak be 3 év után. Perichondrium- és periosteumátültetés rövid távú jó eredményei ellenére a középtávú eredmények el-

lentmondásosak, a tízéves eredmények kifejezetten rossznak bizonyultak. A kevés adat miatt jelenleg az eljárás kísérletinek értékelhető.

Az autológ chondrocytatranszplantáció 1989 óta több szerző leírásában ismert. A térdből vet porcmin-tából izolált chondrocytákat monolayer kultúrában szaporítják, majd a periosteumból kialakított fedőleány alá feckendezik.

A vízzáró szigetelést porcragasztó biztosítja. Prospektív, randomizált, összehasonlító vizsgálatokban mind az autológ mozaikplasztika, mind az autológ chondrocytatranszplantáció hasonlóan jó eredményt mutatott. Utóbbi szövettani vizsgálata 2 év után a porcszerkezet rendezetlenségét mutatta a regenerátumban. Egyes szerzők szerint az eljárás 5000 eurós ára a műtét gazdaságosságát kérdésessé teszi.

Brittberg ajánlása szerint a 2 cm<sup>2</sup>-nél kisebb porcdefektussal járó akut sérüléseknél a regenerációstimuláló eljárásokat (felfúrás, microfractura) kell választani. A 2 cm<sup>2</sup>-nél nagyobb defektusnál az autológ chondrocytatranszplantációt ajánlja. A Német Traumatológus Társaság (DGU) „ACT und Tissue Engineering” munkacsoportja 3 és 10 cm<sup>2</sup> közötti defektusnál indikálja. Az érintett betegeket megfelelő műtéti spektrummal rendelkező baleseti vagy ortopédiai osztályra tanácsos irányítani.

Sólyom László dr.

## HÍREK

**A Magyar Pathologusok Társasága és a Magyar Onkológusok Társasága „Krompecher Ödön” pályázatot hirdet orvostanhallgatók és a fogorvostanhallgatók számára.**

A pályamunka címe:

„Vírusok és daganatpatológia”

A pályamunka díjazása: 100 000 Ft

A pályamunka terjedelme az irodalommal és a dokumentációval együtt maximum 80 oldal lehet.

A munkán csak a jelige szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével s a lezárt borí-

tékban a nevet, évfolyamot, pontos lakcímet és telefonszámot kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje:

2003. november 30.

A pályamunkák leadásának helye: Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet (1091 Budapest, Üllői út 93.)

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka szakdolgozatként való elfogadására.

**A Magyar Pathologusok Társasága és a Magyar Onkológusok Társasága** által 2002-es évre meghirdetett („A benignus és malignus mediastinalis folyamatok klinikopathológiája” címmel) „Krompecher Ödön” pályázat nyertesei:

I. díj: „Thymocyta” jeligével:

Lazáry Áron, ÁOK. VI. évf. hallgató

II. díj: „Thymus” jeligével:

Szász Attila Marcell, ÁOK IV. évf. hallgató

III. díj: „Ergó” jeligével:

Egresits József János, ÁOK V. évf. hallgató

Külön dicséret:

„Emu” jeligével:

Strausz Tamás, ÁOK V. évf. hallgató

**Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és a Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK) 2003. április havi közös programja a következő:**

2003. április 14. (hétfő) 14<sup>30</sup> Klinikopatológia – vezeti Dr. Bély Miklós

Az ülés helye: ORFI Lukács Klub



## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**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 Parádfürdői Állami Kórház** pályázatot hirdet *pszichológus* vagy *pszichiáter szakorvos* állásra (főállásban vagy részmunkaidőben)

Bérezés a Kjt. szerint. A szolgálati férőhely megbeszélés tárgyát képezi. A pályázat benyújtásának helye és további információ:

Dr. Zámbo László főigazgató főorvos,  
Parádfürdői Állami Kórház  
[3244 Parádfürdő, Kossuth u. 221,  
tel: (06-36) 364-104,  
(06-36) 364-046]

**A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Stroke Centrumként** is működő, nemzetközi gyógyszervizsgálatokban résztvevő *Neurológiai Osztályára* állást hirdet *neurológus szakorvos*, *stroke érdeklődésű belgyógyász szakorvos*, *szakvizsga előtt álló orvos (rezidens)* számára.

Jelentkezni lehet:

Dr. Marczell Mihály mb. főigazgatónál  
[2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.,  
tel: (06-28) 506-800]

**Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** kórházi orvosigazgatója pályázatot hirdet *I. Neurorehabilitációs Osztályára*. Kellemes környezetben jó infrastruktúrájú, jól működő, oktatási tevékenységet folytató Rehabilitációs Osztály csapatába *neurológus, belgyógyász, reumatológus* orvost keres. Rehabilitációs szakorvosi képzettség előny.

Jelentkezés:

Dr. Fáy Veronika osztályvezetőnél,  
[1041 Budapest, Nyár utca 103. tel:  
(06-30) 961-8019, (06-1) 369-0798]

**A Fővárosi Szent László Kórház** felvételt hirdet Röntgen Osztályára *szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére.

Pályázati feltételek:

általános orvosi diploma, radiológiai szakvizsga, illetve elkezdett szakvizsga, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési nyilvántartásba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 15 napon belül *Dr. Szalka András* orvosigazgatónál, illetve a *Humánpolitikai Osztályra* lehet benyújtani (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.)

## OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXII/1. C. A hypothyreosis leggyakoribb oka felnőttben a primer hypothyreosis, ez 20–40 év közötti nőkben, leginkább thyreoiditis következménye.

CXXXII/2. B. A köszvényhez társuló nephropathiában az isosthenuria és mérsékelt albuminuria fordul elő leginkább.

CXXXII/3. D. A hypoparathyreosis leggyakoribb oka a mirigy sebészi eltávolítása, pl. strumectomia kapcsán.

CXXXII/4. C. Mellékvesekéreg-elégtelenségben a vízkiválasztás zavara jellemző.

CXXXII/5. D. Súlyosan elhízott egyénben gyakori a hypertriglyceridaemia előfordulása.

CXXXII/6. D. Oxalosisban nincs redukáló anyag a vizeletben.

CXXXII/7. A. Porphyriában enzimindukciót okozó gyógyszerek kontraindikáltak, így barbiturátot adni is tilos.

CXXXII/8. D. A tartós éhezés elhízott betegben normális alatti vércukorértéket okozhat, ami azonban még nem jár a hypoglykaemia klinikai tüneteivel.

CXXXII/9. C. Carcinoid szindrómában emelkedik a vizelet 5-OH-indolecetsav szintje.

CXXXII/10. D. A hererák nem része a poliendokrin adenomatosis szindrómának, amelyben a hyperparathyreosis és a felsorolt többi kórkép jellemző előfordulása ismert.



### CXXXIII. sorozat

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

- CXXXIII/1. Akut appendicitis főleg két korcsoportban gyakori: gyermekekben (beleértve a tinédzsereket is) és idős egyéneknél. Melyik állítás igaz az időskorúak appendicitisére?  
A. A fő panasz nagyon specifikus  
B. Az appendicitis tüneteit más meglévő betegségek befolyásolhatják  
C. Dementálódott idős betegekben soha nem észlelhetők olyan megbízható tünetek, jelek, amelyek segítenének a diagnózis felállításában.  
D. A tünetek hasonlóak a fiatalokban észleltekhöz.  
E. A fizikális eltérések is azonosak a két korcsoportban.
- CXXXIII/2. Egy 32 éves beteg hasi fájdalommal, akut pancreatitis gyanújával kerül a klinikai ambulanciára, ahol az ügyeletes gyakornok kezdi vizsgálni. Mit kell tartalmazni az elsődleges adatbázisnak, *KIVÉVE*:  
A. a teljes anamnézist  
B. a fizikális vizsgálat eredményét  
C. a problémalistát  
D. a kivizsgálási tervet  
E. a végső diagnózist
- CXXXIII/3. A fenti esetben kiderül, hogy rendszeres alkoholfogyasztás szerepel a kórelőzményben. Erre vonatkozóan fontosnak tekinthető anamnesztikus adatok, *KIVÉVE*:  
A. naponta (vagy hetente) átlagosan elfogyasztott alkohol mennyisége (abszolút alkohol g-ban kifejezve)  
B. a rendszeresen fogyasztott ital típusa  
C. volt-e változás az utóbbi időben az ivási szokásokban  
D. családi anamnézis  
E. az alkoholizálás időtartama
- CXXXIII/4. Az említett esetben az alkohol szerepe gyanítható az akut betegség hátterében. Mi a legnagyobb veszélye annak, ha a vizsgáló túl korán jut a diagnózist illetően végső konklúzióra?  
A. Idő előtt befejezi az egyébként szükséges diagnosztikai ténykedéseket  
B. Nem teljes a problémalista  
C. Nem megfelelő a laboratóriumi diagnosztika  
D. Késlelteti a kezelés elkezdését
- CXXXIII/5. Az adott esetben a has fizikális vizsgálata során jelentős, *KIVÉVE*:  
A. a máj tapintása  
B. az epehólyag tapintása  
C. a has nyomásérzékenysége vizsgálatára  
D. a hasi aorta vizsgálata  
E. a bélhangok értékelése
- CXXXIII/6. A fenti alapvizsgálatok (anamnézis és fizikális status) után mit kell felvenni a „probléma-listára”, *KIVÉVE*?  
A. alkoholfogyasztás a kórelőzményben  
B. hasi fájdalom  
C. akut pancreatitis  
D. hasi izomvédekezés  
E. májnyaggyobbadás
- CXXXIII/7. A betegről történő referálás során mit kell kiemelni az orvosgyakornoknak, amikor beszámol a betegről az ügyeletvezetőnek, *KIVÉVE*?  
A. jelen panaszok  
B. alkoholos anamnézis  
C. hasi fizikális status  
D. családi anamnézis
- CXXXIII/8. Az akut pancreatitis súlyosságát és prognózisát leginkább jelző mutatók, *KIVÉVE*:  
A. vércukorszint  
B. szérumszén-dioxid  
C. szérumszén-dioxid-LDH  
D. leukocytosis, anaemia  
E. vizeletamiláz
- CXXXIII/9. Mi a legmegfelelőbb idő a beteg első megérintésére a beteggel való találkozás kapcsán?  
A. a pulzus tapintásakor  
B. a vérnyomás mérésekor  
C. a bemutatkozásakor történő kézfogáskor  
D. hőmérőzéskor  
E. a koponya megtapintásakor
- CXXXIII/10. Egy 79 éves, demens nőbeteg lázas, egy napja a has jobb alsó quadransában fájdalmat jelez. Nem tudja megmondani sem a nevét, sem a dátumot. Mi ilyenkor a megfelelő eljárás?  
A. Feltételezni, hogy a fájdalom a dementia manifesztációja.  
B. Diagnosztikus tervet készíteni a feltételezett hasi folyamat tisztázására, pl. törekedni az appendicitis kizárására  
C. Kikérdezni a hozzátartozókat és e szerint cselekedni.  
D. Eltekinteni a tünetektől, és csak az objektív adatokra támaszkodni, pl. a rectalis hőmérsékletre

A megfejtések beküldési határideje: 2003. április 15.

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

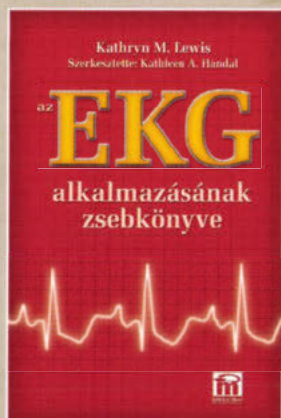
A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvtulajánját sorsoljuk ki.

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



# MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## ajánlata



Kathryn M. Lewis

### Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

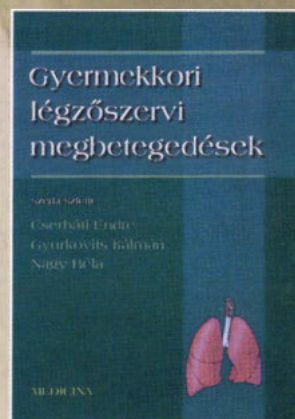
Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

### Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséjét, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuskuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



# SIMVOR

*simvastatin*

**ELÉRHETŐ  
CÉLOK  
ELÉRHETŐ  
ÁRON**

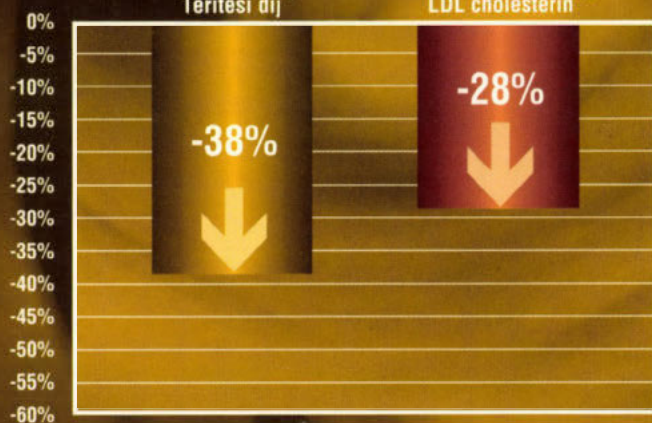
		Fogyasztói ár	TB támogatás	Térítési díj
<b>SIMVOR 10 mg filmtabletta</b>	28x	2 540 Ft	70%	762 Ft
Zocor 10 mg filmtabletta	28x	4 130 Ft	70%	1 239 Ft
<b>SIMVOR 20 mg filmtabletta</b>	28x	3 710 Ft	70%	1 113 Ft
Zocor 20 mg filmtabletta	28x	5 741 Ft	70%	1 722 Ft
<b>SIMVOR 40 mg filmtabletta</b>	28x	5 185 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 \*

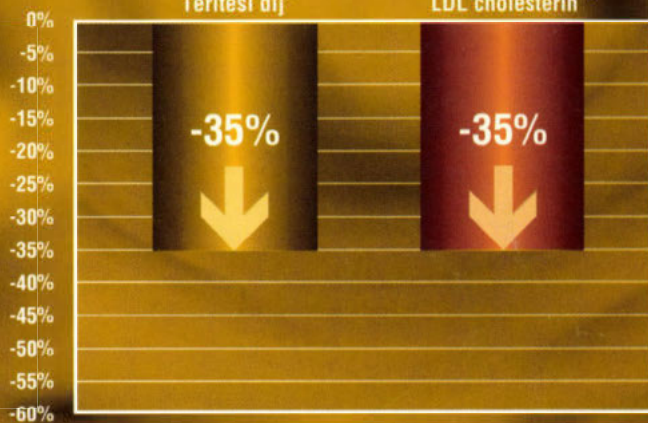
LDL cholesterolin \*\*



## SIMVOR 20 mg

Térítési díj \*

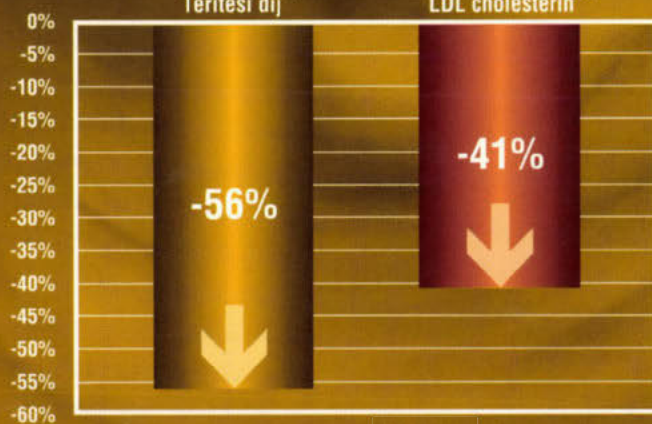
LDL cholesterolin \*\*



## SIMVOR 40 mg

Térítési díj \*

LDL cholesterolin \*\*



MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt  
2051 Biatorbágy, Vladukt 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 á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 15. szám

2003. április 13.

560 Ft

Végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelése.

Áttekintés a tüdőtranszplantációról négy eset kapcsán ..... 691

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Tibolonnal szerzett tapasztalataink postmenopausalis panaszokban

szenvedő asszonyok fokozott rizikójú csoportjában ..... 701

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Alfa<sub>1</sub>-antitripszin fenotípusok gyakorisága Magyarországon ..... 705

A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel  
hypertoniás és egészséges serdülőkbén (előzetes eredmények) ..... 709

## EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI KÉRDÉSEK

A méhnyakrákszűrések egészség-gazdaságtani elemzése ..... 713

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 719

BESZÁMOLÓK ..... 730

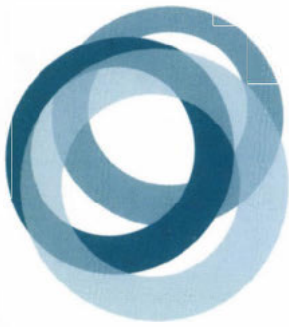
KÖNYVISMERTETÉSEK ..... 732



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA





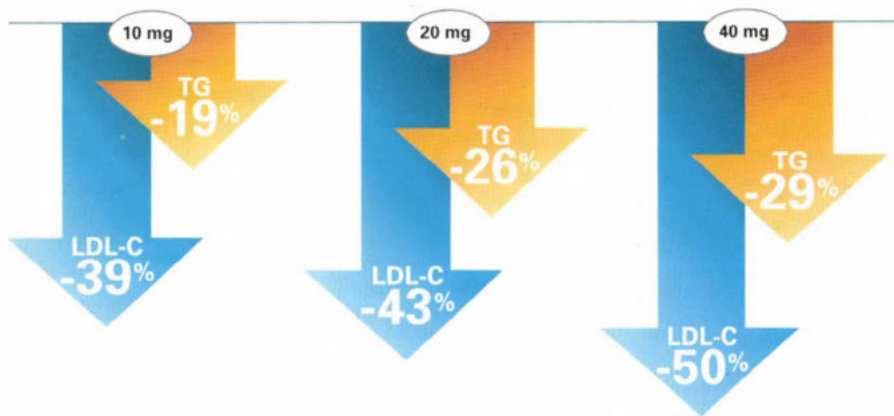


# SORTIS®

atorvastatin calcium  
tablets

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT  
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE<sup>3</sup>

A teljes dózistartományban erélyes hatás  
a lipid paraméterekre<sup>2</sup>



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával  
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte  
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket<sup>1</sup>

Rövidített alkalmazási előírás

Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtableta

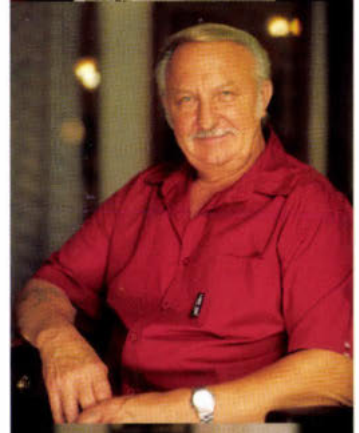
ATC: C10AA05

**Hatanyag:** 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettaként. **Javallatok:** A diéta megkövetelténél az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinemiát (heterozigóta forma) és veart hyperlipidaemiában (Fredrickson szerint IIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Hamisítványok:** familiáris hypercholesterinemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység; aktív májbetegség vagy a szérumszintézis zavara; súlyos májbetegség; a normális érték háromszorosa fölé, myopathia, terheség, szoptatás, fogamzóképes korban a terheség ellen nem megfelelően védekező nők számára. **Adagolás:** Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidszintet csökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdődózis napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagot egyetleg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelési célja és a beteg nagysága alapján kell módosítani. Az adagot 4 hetes vagy nagyobb időközönként indokolt a klinikai képek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszer bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be 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 többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %) székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumszintézis emelkedést 80%-kal, mint a normális érték felső határának 3-szorosát a Sortissal kezelt betegek 0,8 %-ában mérték.

A szérumszintézis (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 szívtáji izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységről vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az erytromicin is, az azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttes alkalmazása növeli a myopathia kifejeződésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként - veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a protrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként kell végezni a májfunkciós próbatékat. 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 megfigyelték szövődménymentes myalgia, izomgörcsöket. Meg kell szüntetni az atorvasztatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathia lehet kóroszórn, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérében. Ha az hamarabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határának tizszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terheség és szoptatás alatt.

**Megjegyzés:** csak vényre adható ki.  
**Csomagolás:** 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtableta.  
**További információ:** ld. Részletes Alkalmazási előírás.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/4/01



**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.  
Navrotsky JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:678-682.  
Schrott H, Fereshtehian AG, Knoop 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.



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 15. szám – 2003. április 13.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., 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

Rác Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és 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. 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 15. szám – 2003. április 13.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

April 13., 2003. Volume 144. No. 15.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelése. Áttekintés a tüdőtranszplantációról négy eset kapcsán  
Csánky Eszter dr., Szabó Péter dr., Vaskó Attila dr., Szilasi Mária dr., Lang György dr., Klepetko Walter dr. 691

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Tibolonnal szerzett tapasztalataink postmenopausalis panaszokban szenvedő asszonyok fokozott rizikójú csoportjában  
Szántó Ferenc dr. 701

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Alfa<sub>1</sub>-antitrypsin fenotípusok gyakorisága Magyarországon  
Szőnyi László dr., Dobos Mariann dr., Vásárhelyi Barna dr., Héninger Erika, Váczi Zsuzsa dr. 705

A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel hypertóniás és egészséges serdülőkben (előzetes eredmények)  
Settakis Georgios dr., Páll Dénes dr., Ficzere Andrea dr., Siró Péter dr., Katona Éva dr., Bereczki Dániel dr., Csiba László dr., Fülesdi Béla dr. 709

## EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI KÉRDÉSEK

A méhnyakrákszűrések egészség-gazdaságtani elemzése  
Boncz Imre dr., Sebestyén Andor dr., Pál Miklós dr., Sándor János dr., Ember István dr. 713

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 719

## BESZÁMOLÓK 730

## KÖNYVISMERTETÉSEK 732

## GYÓGYSZERHÍRADÓ 735

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 736

Complex treatment of patients with end-stage pulmonary diseases. Review of lung transplantation based on four own cases  
Csánky, E., Szabó, P., Vaskó, A., Szilasi, M., Lang, Gy., Klepetko, W. 691

## CLINICAL STUDIES

Tibolone therapy in postmenopausal women with history of high risk factors  
Szántó, F. 701

## ORIGINAL ARTICLES

Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Hungary  
Szőnyi, L., Dobos, M., Vásárhelyi, B., Héninger, E., Váczi, Zs. 705

Assessment of cerebrovascular reactivity using the breath holding test in hypertensive and normotensive adolescents – preliminary results  
Settakis, G., Páll, D., Ficzere, A., Siró, P., Katona, É., Bereczki, D., Csiba, L., Fülesdi, B. 709

## HEALTH-ECONOMIC QUESTIONS

Health economics analysis of cervical cancer screening  
Boncz, I., Sebestyén, A., Pál, M., Sándor, J., Ember, I. 713

## FROM THE LITERATURE 719

## CONGRESS REPORTS 730

## BOOK REVIEWS 732

## DRUG NEWS 735



# Végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelése.

## Áttekintés a tüdőtranszplantációról négy eset kapcsán

Csánky Eszter dr.<sup>1</sup>, Szabó Péter dr.<sup>1</sup>, Vaskó Attila dr.<sup>1</sup>, Szilasi Mária dr.<sup>1</sup>, Lang György dr.<sup>2</sup> és Klepetko Walter dr.<sup>3</sup>

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika (tanszékvezető: Szilasi Mária dr.)<sup>1</sup>

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Csekeő Attila dr.)<sup>2</sup>

Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik, Wien (tanszékvezető: Ernst Wolner dr.)<sup>3</sup>

A diffúz infiltratív tüdőbetegségek patogenezise általában ismeretlen, és kimenetelük is változó. Ezek a gyulladásos eredetű folyamatok az alveolusokat vagy a tüdő interstitiumát is érinthetik, és progresszív tüdőfibrosishoz vezethetnek. A végstádiumú tüdőbetegség kialakulása irreverzibilis folyamat. A légzési elégtelenség kialakulása után a betegek életkilátásai erősen korlátozottak. Az egy- vagy kétoldali tüdő és szív-tüdő átültetés rutinja csak az elmúlt 10 évben alakult ki. Magyarországon még nem végeznek tüdőtranszplantációt. Szelektált, potenciálisan rehabilitálható végstádiumú tüdőbetegek számára a tüdőtranszplantáció ma ígéretes terápiás lehetőség. Négy tüdőfibroszisban szenvedő 27–35 éves betegnél fiatal kora ellenére lépesméztüdő, terápiarefrakter légzési elégtelenség alakult ki. A betegek részletes átvizsgálása más szervi eltérést nem igazolt, életkilátásukat pulmonalis statusuk határozta meg. A tanulmány az irodalom áttekintése mellett ennek a négy, sikeres tüdőtranszplantáción átesett betegnek a műtéti előkészítéséről és posztoperatív gondozásáról számol be.

**Kulcsszavak:** rehabilitáció, tüdőfibroszis, tüdőtranszplantáció, végstádiumú tüdőbetegség, lépesméztüdő

**Complex treatment of patients with end-stage pulmonary diseases. Review of lung transplantation based on four own cases.** The pathogenesis of infiltrative pulmonary diseases is largely unknown, and their final outcome is variable. These inflammatory processes may involve the alveoli and the pulmonary interstices, and they may lead to pulmonary fibrosis. The development of end-stage pulmonary disease is irreversible. Patients with respiratory failure have a poor prognosis. For young patients at the end-stage of their pulmonary disease, lung transplantation is a promising therapeutic modality. The therapeutic protocols for unilateral or bilateral lung transplantation and heart-lung transplantation were established only in the last 10 years. In Hungary there is no center yet performing lung transplantation. This therapy is available only for those who could be effectively rehabilitated with this method. Four patients 27–35 years of age suffering pulmonary fibrosis, despite their young age developed honey-comb lungs with therapy resistant respiratory failure. No other organic symptoms were detected by detailed examination, so their predicted survival was dependent on their pulmonary status alone. Cases of four young patients, who were effectively treated with lung transplantation, are discussed from pre-operative preparations to post-operative follow-up, with the review of the literature.

**Key words:** rehabilitation, idiopathic pulmonary fibrosis, lung transplantation, end stage lung disease, and honey-comb lung

Az intersticiális tüdőbetegség vagy infiltratív tüdőbetegség elnevezés hozzávetőlegesen 180, e csoportba tartozó megbetegedést foglal magába. Ma inkább az utóbbi elnevezést használjuk, hiszen több forma ese-

**Rövidítések:** BAL = bronchoalveolaris lavage; BO = bronchiolitis obliterans; BOS = bronchiolitis obliterans szindróma; CMV = cytomegalovírus; CT = komputertomográfia; EBV = Epstein-Barr-vírus; ECMO = venoarterialis extracorporalis membránoxigenisátor; FEV<sub>1</sub> = forszírozott expiratorikus volumen; HIV = humán immundeficiencia vírus; HLA = humán leukocitaantigén; HR CT = high resolution computer tomography, nagy felbontású CT; HSV = herpes simplex vírus; IFN = interferon; IPF = idiopathiás tüdőfibroszis; IL = interleukin; PCR = polimeráz láncreakció; PTX = pneumothorax; VC = vitálkapacitás

tén sem csak az alveolus és tüdőkapilláris közti régió érintett. Ezek a kórképek egyre gyakrabban fordulnak elő. Az infiltratív tüdőbetegségben szenvedők száma, éppen a kiváltó okok sokasága miatt egyre növekszik. A betegségek többségében specifikus kórok nem igazolható, az ismert etiológiájú esetekben részben gyógyszerek, anorganikus és organikus porok szerepelhetnek oki tényezőként. Az ismeretlen eredetű infiltratív tüdőbetegség kiindulópontja feltehetőleg az interalveolaris septum gyulladásához vezető tüdőszöveti sérülés. A perzisztáló alveolitis végül is irreverzibilis intersticiális fibrosishoz vezet. Morfológiai szempontból a fibrosisnak az lesz a következménye, hogy az eredeti szöveti architectura



felbomlik, kötőszövet-proliferáció jön létre, s a tüdő nem képes a normális gázcseré bonyolítására. A bevezető tünetek nem specifikusak, a diagnosztika sem egyszerű, a kezelés pedig korántsem megoldott (8, 26). Az érintett betegek is egyre fiatalabbak. A betegség prognózisa korrekt szövettani diagnózis alapján is csak jóslható. A lehetséges kezelési módok optimális alkalmazása mellett is gyakran előfordul, különösen fiatal korban, hogy a betegség befolyásolhatatlanul progrediál, és néhány év alatt, de akár hónapok alatt is kialakulhat a végstádiumú tüdőbetegség, az ún. lépesméztüdő. Négy olyan fiatal betegünket mutatjuk be, akik infiltratív tüdőbetegségben szenvedtek, és a kialakult lépesméztüdő miatt tüdőtranszplantáción estek át.

## Betegbemutató

1. beteg: 1964-ben született könyvelő, korábbi anamnézisében egy terhességen és egy szülésen kívül említésre méltó nem szerepel. 1988-ban, 24 éves korában panaszmentesen, tüdőszűrés alkalmával emelték ki disszeminált tüdőbetegség gyanúja miatt. Nyílt tüdőbiopszia során idiopathiás tüdőfibrosist (IPF) igazoltak. Gondozását járóbeteg-szakrendelésen végezték. 1997-ben spontán pneumothorax (PTX) volt, amely konzervatív kezelésre rendeződött. 1999 márciusában súlyos légzési elégtelenség miatt került felvételre klinikánk intenzív osztályára. A globális légzési elégtelenség hátterében totális bal oldali PTX igazolódott, mely thoracotomiát követően gyógyult. Ennek során ismételt szövettani mintavételre került sor, amely az eredeti diagnózist megerősítette. A NYHA IV-es stádiumú beteg ágyynyugalomban is terápiarezisztens II. típusú légzési elégtelenségben szenvedett. Tekintettel általános állapotára és korábbi munkaképességére, tüdőtranszplantációs kivizsgálás és előkészítés mellett döntöttünk.

Részletes átvizsgálása során más szervi eltérést nem találtunk, poliszisztémás autoimmun betegség, TBC, aspergillosis, krónikus fertőzés kizárható volt. Általános góckutatás, köpettenyésztés negatív eredménnyel zárult. Csontdenzitometriás vizsgálat során közepes fokú calcipeniás osteoporosis találtunk, emellett cytomegalovirus elleni (CMV) antitest titer volt emelkedett. Humán leukocytantigén (HLA) tipizálást és citotoxikus antitest vizsgálatokat végeztünk. A beteget bemutattuk a Bécsi Orvostudományi Egyetem mellkasebészetén, ahol tüdőtranszplantációra elfogadták, és 1999. október 1-jén bal oldali tüdőtranszplantációt végeztek. (Ez volt a második sikeres tüdőtranszplantáció, amit magyar betegen végeztek.) A posztoperatív időszak eseménytelenül zajlott. Immunszuppresszív kezelése: ciclosporin, mycofenolat mofetil, methylprednisonon. Három hónapig kapott amphotericin-B-t inhaláció formájában. Pneumocystis carinii profilaxis-ként hetente három napig szed Sumetrolimot. CMV-ellenes antitest titerre a gancyclovir szedése mellett rendeződött. Vitálkapacitása (VC) – mind a forszírozott, mind az inspiratorikus – közel kétszeresére nőtt. A műtét után két hónappal hasi panaszai jelentkeztek, amelynek hátterében stresszulus igazolódott. A műtét után három hónappal a lumbalis IV. csigolya a traumatikussá törése következtében osteoporosis talaján. Laboratóriumi leleteiből enyhe fokú anaemia, terápiarezisztens hypercholesterinaemia, és hypertrigliceridaemia emelhető ki. Hospitalizálni legközelebb a transzplantáció után 2,5 évvel kellett akut myocar-

dialis infarctus miatt. Ekkor szívkatéterezést végeztek és a jobb coronariaágban stentet kapott. Újabb elektív szívkatéterezéskor kétér betegség igazolódott, és ismételten stentbeültetésre került sor. Magát és családját ellátja, az immunszuppresszív kezelés mellett osteoporosis és cardialis eltérései miatt szed gyógyszert. Ambulanter gondozuk a bécsi centrummal együtt (1. ábra).

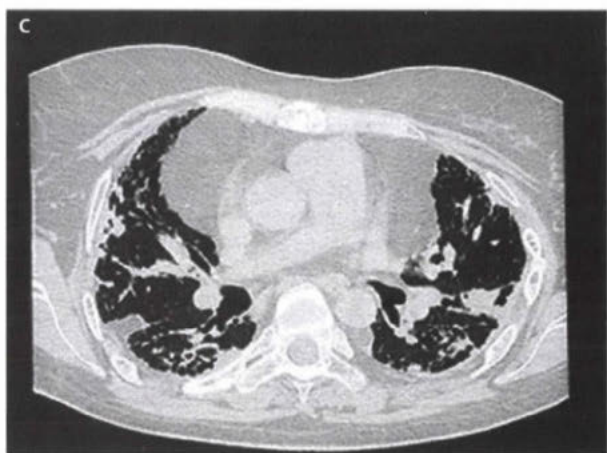
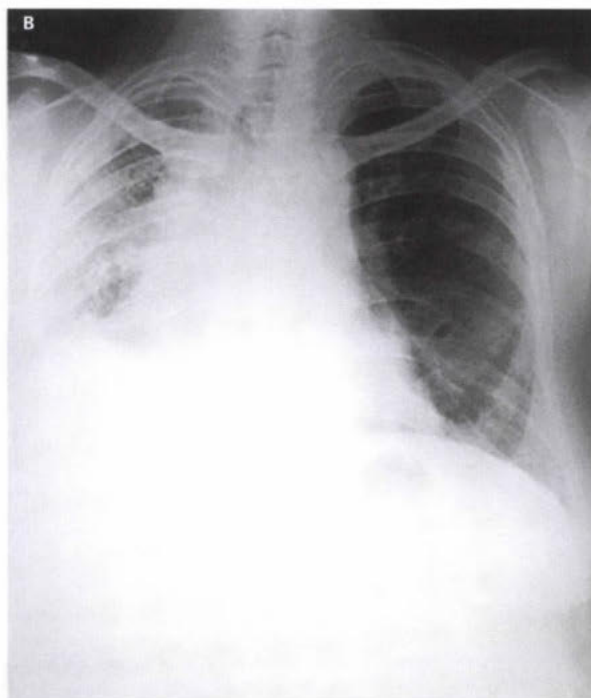
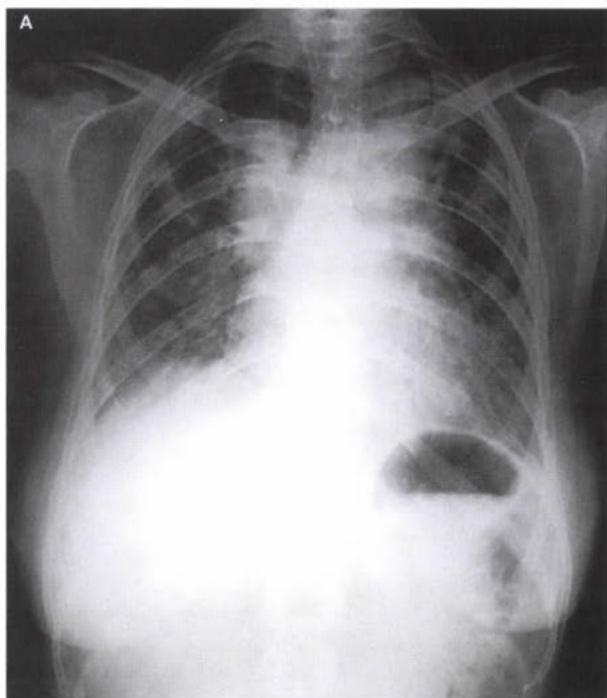
2. beteg: 1970-ben született háromgyermekes varrónőnek 1975-ben, öt éves korában nyílt tüdőbiopsziával igazoltak ismeretlen eredetű IPF-t. Ezt követően járóbeteg-rendelésen rendszeresen kezelték, de a tartós szteroidterápia ellenére állapota fokozatosan romlott. 1994. január óta klinikánkon áll gondozás és kezelés alatt. Gondozásba vételekor már lépesméztüdeje volt, és súlyos fokú restriktív ventilációs zavart észleltünk, vitálkapacitása 30%-ra csökkent. Végstádiumú tüdőfibrosisa miatt kombinált antifibroticus terápiában, nagy dózisu kortikoszteroid-, cyclophosphamid-, és ciclosporinkezelésben is részesült. A progresszió mértéke némileg csökkent, de a következő évek során állapota tovább romlott. Vitálkapacitása 20%-ra csökkent, és a legkisebb terhelésre is globális légzési elégtelenség jelentkezett. A NYHA IV-es stádiumban lévő beteg 2000 februárjában egyezett bele a tüdőtranszplantáció megelőző kivizsgálásba és előkészítésbe. A vizsgálatok kizártak más súlyos szervi betegséget. Citotoxikus antitest vizsgálata negatív eredményű volt. Góckutatás, köpettenyésztés negatív eredménnyel zárult. Csontdenzitometria közepes fokú osteoporosisot igazolt.

2000 december 6-án a Bécsi Orvostudományi Egyetemen bal oldali tüdőtranszplantációt végeztek. Ezt követően a transzplantált tüdő akut rejectiója zajlott le. Szteroid lökéskelés után is perzisztáló rejectio miatt monoclonalis lymphocytellenes antitest alkalmazására és 3 napos venoarterialis extracorporalis membránoxigenizátor (ECMO) kezelésre került sor. 2001 januárjában állapota kismértékben javult, de a transzplantált tüdőben nagymértékű destruktio, fibrosis alakult ki, ezért retranszplantáció vált szükségessé. 2001. január 12-én perioperatív ECMO támogatás mellett jobb oldali tüdőtranszplantáció történt. Ismételten mind a bal, mind a jobb oldali tüdőben rejectio folyamat zajlott le, ezért az immunszuppressziót módosították, melynek során tacrolimus, mycophenolat mofetil, methylprednisonon kezelésre állították be. 2001 márciusában került vissza klinikánkra utókezelés céljából. Belfekvése alatt veseelégtelenség, bronchitis zajlott le. Veseelégtelensége konzervatív kezelésre javult, anaemiáját transfúzióval rendezték és erythropoetinkezelést indítottunk. Azóta is többször szorult transfúzióra és veseelégtelensége is rendszeres ellenőrzést tesz szükségessé. Magát és családját ellátja. Ambulanter gondozzuk a bécsi centrummal együtt (2. ábra).

3. beteg: 1971-ben született, szociális munkás, 1986-ban fokális sclerosissal járó glomerulonephritist igazoltak, 10 évig szedett cyclophosphamidot. Haematuria miatt 1990-ben a húgyhólyagból biopsziát végeztek, az cystitist igazolt, amit a cyclophosphamid szedésével hoztak összefüggésbe. 1997 óta ismert kétoldali tüdőfibrosisa és bullosus emphysemája, ami miatt bullectomia, tüdőbiopszia történt. IPF és bullosus emphysema igazolódott. 1997–1998-ban PTX miatt műtét történt. 2000 májusában HR CT-vizsgálat során a tüdőben akut alveolitisre utaló képet észlelték.

A terápiarezisztens, NYHA IV-es stádiumban beteget 2001 tavaszán vettük fel tüdőtranszplantációra való előkészítés céljából. Nyugalomban is globális légzési elégtelenség volt, VC és FEV<sub>1</sub> (forszírozott expiratorikus volumen) értéke az élettani érték 25%-ára csökkent. Nefrológiai konzílium lezajlott glomerulonephritis utáni állapotot véleményezett enyhén beszűkült vesefunkciós értékekkel. Góc-





1. ábra: Az 1. beteg mellkasröntgenfelvételén a tüdőtranszplantáció előtt (A), előrehaladott tüdőfibrosis képe látható. Transzplantáció után (B), a bal oldalon normális tüdőrajzolat, jobb oldalon lényegében változatlan a kép látható. HR CT vizsgálattal előrehaladott fibrosis, lépesmészrajzolat mindkét oldalon a transzplantáció előtt (C), és a transzplantáció után (D) jól látható a különbség az ép transzplantált tüdő és a végstádiumú fibrosis között

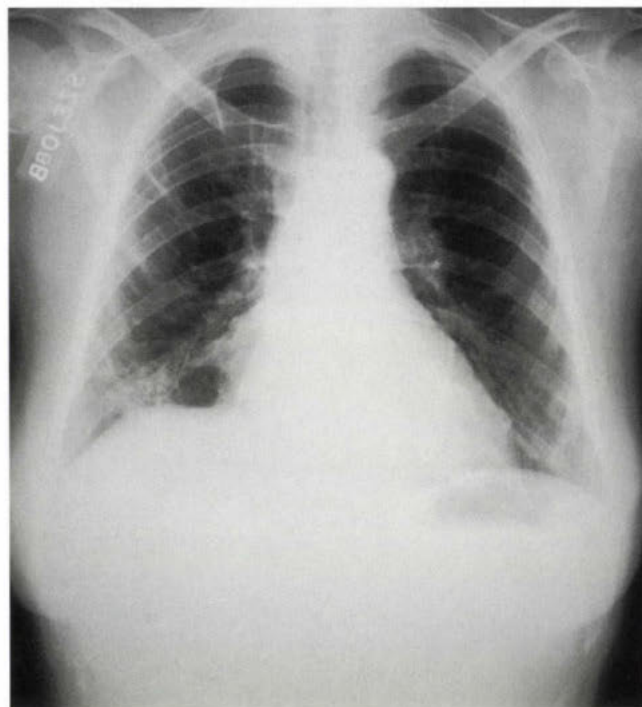
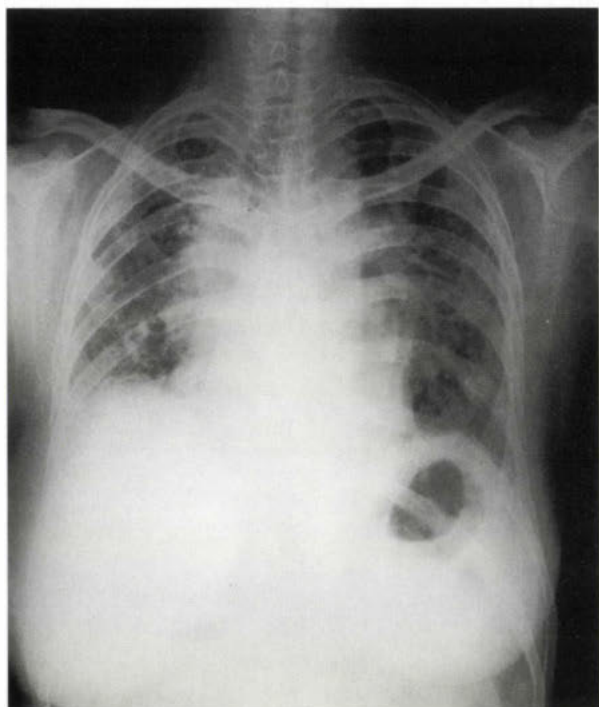
kutatás negatív, echokardiográfián 70 Hgmm-es pulmonalis hipertensiót találtunk, jó bal kamra funkcióval. A beteget bemutattuk a Bécsi Orvostudományi Egyetem mellkassebészeti, tüdőtranszplantációra elfogadták, és 2001. november 3-án bilaterális tüdőtranszplantációt végeztek.

Az első posztoperatív napon vérzés miatt rethoracotomiára kényszerültek. A posztoperatív időszakban tartósan gépi lélegeztetést igényelt, veseelégtelenség, depresszió, nagyfokú fogyás miatt nehezen lehetett a lélegeztetőgépről leszoktatni. 2002. január. 9-én anuria, akut renalis insufficiencia lépett fel. Az elvégzett vesebiopszia akut tubulointerstitialis károsodást igazolt, mely akut ciclosporin-, vagy tacrolimustoxicitásra volt jellegzetes, ez után hetente 3-szor hemodialízisben részesült. 2002. március 3-án további kezelés céljából vettük vissza klinikánkra a transzplantációt végző bécsi klinikáról, jobb oldali pleuropneumonia radiológiai jeleivel. Köpettenyésztes során *S.*

*aureus* tenyésztett ki, amelyre célzottan kapott antibiotikumokat. Hasi UH során ascitist találtunk. Veseelégtelensége miatt tovább folytattuk a hemodialysist. Echokardiográfián pulmonalis hipertensiója javult. Az elhúzódozó posztoperatív szak után, 2002. június ötödikén engedték otthonába, ahol további rehabilitációja zajlik.

4. beteg: 1975-ben született, ápolónő. Gyermekkorában tonsillectomia, hepatitis és súlyos kétoldali pneumonia miatt kezelték. 1994-ben bal felső lebenyben észlelt fedettség miatt vizsgálták, és a folyamat háttérben fibrosis-sal, bullosus parenchymadestructióval járó folyamatot valószínűsítettek. További állapotrosszabbodás, bal oldali PTX, kétoldali progresszió miatt került sor CT-re, majd tüdőbiopsziára 2000 nyarán. A szövettani vizsgálat IPF-t és „usual” interstitialis pneumoniát igazolt. Klinikánkra 2001 októberében már súlyos légzési elégtelenség tüneteivel ke-





2. ábra: A 2. beteg mellkasröntgenfelvételei transzplantáció előtt (bal oldalon), és kétoldali transzplantáció után (jobb oldalon) készült normális mellkasröntgen kép

rült felvételre tüdőtranszplantációt előkészítő kivizsgálás céljából. Légzésfunkciós értékei közül kiemelendő, hogy VC és FEV<sub>1</sub> értéke 21%-ra csökkent. Részletes átvizsgálásunk más szervi eltérést nem talált, poliszisztémás autoimmun betegség, TBC, aspergillosis, idült fertőzés kizárható volt. Általános góckutatás, köpettenyésztés negatív eredménnyel zárult, lezajlott hepatitis-A igazolódott szerológiai vizsgálattal. Csontdenzitometriás vizsgálat során közepes fokú calcipeniás osteoporosist találtunk, emellett CMV-ellenes antitest titere volt emelkedett. A HLA-típezést és citotoxikus antitest vizsgálatokat elvégeztük. A beteget bemutattuk a Bécsi Orvostudományi Egyetem mellkasebészetén, ahol 2002. április 1-jén jobb oldali tüdőtranszplantációt végeztek. A tüdőtranszplantációhoz magyar donor tüdejét használták fel. Eseménytelen posztoperatív szak után vettük vissza klinikánkra. Tacrolimus, mycophenolat mofetil, methylprednisolon kezelésre állították be, inhalációban amphotericin-B-t kapott. Gancyclovir, Sumetrolim profilaktikus adását kezdték. Hét héttel a műtét után otthonába távozott, magát ellátja, rehabilitációja zajlik.

## Megbeszélés

A világon jelenleg 65 000 beteg vár valamilyen szervátültetésre, közülük kb. 3600 a tüdő-, szív-tüdő transzplantációra várók száma (18). A világon az első tüdőtranszplantációt 1963. június 11-én Mississippi állam Orvosegyetemén végezték, és 1983 óta alkalmazzák sikeresen (6). Az utóbbi időben a szív- és tüdőátültetések száma nagymértékben emelkedett: 1987-ben 18, 1993-ban már 669, 2001-ben pe-

dig 1412 tüdőtranszplantációt hajtottak végre. Jelenleg több mint 10 000 sikeres transzplantáción átessett beteg él világszerte. A tüdőtranszplantációnak elsősorban emphysema, cystás fibrosis, pulmonalis hypertonia, bronchiectasia és idiopathiás fibrosis képezi a fő indikációs területét (13).

## A tüdőtranszplantáció indikációi, kontraindikációi

A recipiens kiválasztásának alapja belgyógyászati, sebészeti és pszichoszociális kritériumrendszer. Ezt meghatározza az alaphettség súlyossága és a betegnek a transzplantációval, vagy a nélkül várható életkilátása. Annak ellenére, hogy még mindig nagy az akut rejectionnak, a műtétet követően kialakuló fertőzésnek, a fatális sepsisnek a veszélye, azoknál a fiatal betegeknél, akiknél a konzervatív terápia hatására a továbbiakban nem várható javulás, ezt a kezelési utat kell választani. A legtöbb szervátültetésre váró beteg hypoxiás és folyamatos oxigénterápiára szorul. A hypercapnia tovább rontja a túlélési esélyeket. A transzplantációra való előkészítés megfelelő időpontjának kiválasztásához nem csak a FEV<sub>1</sub> és a vérgázértékeket kell figyelembe venni, hanem a betegség előző hónapok során észlelt progresszióját is. A transzplantációs várólistára olyan betegek kerülhetnek, akik fiatalabbak, mint 60 év, nem dohányoznak, és akiknek a várható életkilátása a pulmonalis status miatt rövidebb, mint egy év. A betegek életminősége és fizi-



kai terhelhetősége súlyosan csökkent, cardiopulmonalis statusuk NYHA III–IV-es stádiumú. Hollandiában tüdőtranszplantációs várólistán levő betegeket vizsgálva megállapították, hogy a tüdőtranszplantáció szignifikánsan meghosszabbítja a beteg életét (12). Azt is vizsgálták végstádiumú tüdőbetegeknél, hogy melyik az a paraméter, amelyik meghatározhatja, hogy mikor kell a beteget várólistára tenni. Ha a beteg hatperces séta során nem képes 400 m-t megtenni, indokolt a transzplantáció elvégzése (17). A várólistán levők közül a tüdőfibrosisos betegek halálózása a mellkas mérete, a beteg vércsoportja, életkora (7). A bécsi központban ez átlagosan 90 napot vesz igénybe, míg az USA-beli centrumok 1–2 évről számolnak be.

A tüdőtranszplantáció melletti döntést részben az alapbetegség prognózisa, különösen az életminőség megítélése határozza meg, de funkcionális kritériumokon is alapul. Krónikus obstruktív tüdőbetegség esetén a fő funkcionális indikáció a 25% alatti FEV<sub>1</sub>-érték, és az 55 Hgmm-t meghaladó artériás pCO<sub>2</sub> érték; függetlenül a társult pulmonalis hypertensio mértékétől. Cystás fibrosis esetén az intézeti kezeléseket gyakorisága, időtartama, és a cachexia meghatározó tényezők, a 30% alatti FEV<sub>1</sub>-érték, a vérgázértékekben 55 Hgmm feletti pCO<sub>2</sub> és 50 Hgmm alatti pO<sub>2</sub>. Fibrosis esetén a vezérfonal az FVC vagy a diffúziós kapacitás 50% alatti értéke. Pulmonalis hypertensio esetén, függetlenül a primer vagy szekunder eredettől, az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló NYHA III–IV. klinikai stádium, a 2 l/min/m<sup>2</sup> alatti szívindex, és az 55 Hgmm feletti arteria pulmonalis középnyomás.

A kontraindikációk centrumonként különböznek, elsősorban a speciális tapasztalatok szerint, és a rendelkezésre álló donorszervek számának függvényében változnak. Az általános felső korhatár 60–65 év. Abszolút kontraindikációk: súlyos, más szervrendszeri megbetegedések, rendszerbetegségek, HIV-, hepatitis-B- és -C, panrezisztens *Burholderia cepacia*-fertőzés, alkoholizmus, dohányzás, droghasználat. Számos relatív ellenjavallat egyéni elbírálást igényel: osteoporosis, izombetegségek, vázrendszeri eltérések, súlyos cachexia vagy obesitas, tartós szteroid kezelés, *Mycobacterialis* fertőzések, coronariabetegség, bal szívfél diszfunkció, súlyos perifériás verőérbetegség, veseelégtelenség, respirátorkezelés, pszichoszociális instabilitás (4, 9, 11, 19, 25, 31) (1. táblázat). A tüdőtranszplantáció akkor indokolt, ha a beteg rehabilitációjára remény van (2, 21, 22, 41, 45).

A tüdőtranszplantációra kerülők előzetes humorális szenzibilizáltsága nem gyakori, terhesség, transzfúzió talaján alakulhat ki. A betegek jelentős részének citotoxikus antitest títtere negatív. Amennyiben ez a titer kismértékben emelkedett, nem okozza a graft kilökődését, nem rontja a beteg túlélését és a bronchiolitis obliterans szindróma (BOS) kialakulásának kockázatát sem növeli (10).

Megoszlanak a vélemények a preoperatív kortikoszteroidkezelést illetően. 20 mg/nap alatti prednisonon dózis elfogadott. Összehasonlító vizsgálatnál mind a preoperatív szteroidkezelésben részesült, mind a nem részesült populációban észleltek varrat-

elégtelenséget, így a szteroidkezelés nem rontja a posztoperatív eredményeket (36).

Osteoporosis nagyon gyakran fordul elő végstádiumú tüdőbetegekben. Tüdőtranszplantáció idején a betegek kb. 80%-ának van kóros csontdenzitometriai lelete. A betegek 50%-ának romlanak az eredményei, és egy éven belül egyharmaduknál következik be patológiás csonttörés. Problémát jelent a transzplantációt követő években a csonttömeg csökkenése, ez különösen nőkben súlyosabb, amit tovább rontanak az immunszuppresszív kezelésésként alkalmazott kortikoszteroidok (35).

#### 1. táblázat: A tüdő- szív-tüdő transzplantáció indikációi és kontraindikációi

##### Javallatok

- Végállapotú tüdőbetegség
- Más eljárások hatástalansága
- Alapbetegség progressziója
- Limitált életkilátás (12–18 hónap)

##### Ellenjavallatok

###### Abszolút

- Súlyos szisztémás társbetegség
- Malignus betegség
- Több szervi elégtelenség
- Szisztémás fertőzés
- Súlyos cachexia vagy elhízás
- Tartós szteroidkezelés (> 30 mg prednisonon/die)
- Dohányzás, drogfüggőség

###### Relatív

- 65 év feletti életkor
- Koszorúérbetegség
- Veseelégtelenség
- Pszicholabilitás

## A tüdőtranszplantáció formái

*Egyoldali tüdőtranszplantáció:* ideális interstitialis tüdőbetegségben, idiopathiás pulmonalis fibrosisban szenvedőknél, de emphysema esetén is jól alkalmazható. *Kétoldali tüdőtranszplantáció:* cystás fibrosisban, bronchiectasia esetén és pulmonalis hypertensióban indokolt, de emphysema esetén is szóba jön. *Szív-tüdő transzplantáció:* Eisenmenger-szindrómában, vagy súlyos szekunder és irreverzibilis jobb szívfél destrukció esetén kell végezni. *A élő donorból végzett transzplantációt* az igen kis számú cadaver donor miatt fejlesztették ki. Idáig leggyakrabban gyermekeknél alkalmazták, de az utóbbi időben a felnőtteknél is végezték. A donor igen közeli rokon, szülő, testvér, gyermek lehet. Ilyenkor egy-egy donorból egy-egy lebeny átültetését végzik, így általában két élő donor vesz részt a műtétben (1, 39, 40, 43).

## Donorszelekció

Jelenleg a tüdőtranszplantáció legnagyobb problémája a világon a kisszámú donor miatt a várólisták hosszúsága. Több tanulmány vizsgálta, hogy mennyi



időt vesz igénybe a várólistára kerülés és a szervhez jutás. Nagy centrumok adatait figyelembe véve a transzplantációs várólistán szereplők mortalitása 30%-os. Szív- és tüdőtranszplantáción átesett betegek átlagosan hét hónapot töltöttek várólistán, míg a várakozás közben meghaltak átlagosan ötöt.

Ideális donornak korábban a 40 évnél fiatalabb nem dohányzó egyént tekintették, bakteriológiai vizsgálattal negatív köpettel, negatív mellkas-röntgen felvétellel, zavartalan gázcsere mutató oxigenizációs indexszel. A tüdőátültetés feszes időkeretei miatt precíz koordinációt igényel, mivel a kivett tüdő hideg ischemiás ideje maximálisan 6–8 óra lehet, vagyis legfeljebb ennyi idő telhet el a donor aorta lefogása és a beültetést követő reperfusio között. A megfelelő donor esetén a kiválasztás vércsoport (ABO/Rh) és antropometriás illeszkedés alapján történik. Az utóbbi években liberalizálódott a donor szelekció. Idősebb, dohányzó is szóba jöhet donorként. A bronchofibroszkópia kötelező eljárás a lehetséges donorok kiválasztásában. A HLA-egyezés a donor és a recipiens között nem követelmény, mivel a HLA-egyezés nem javítja a transzplantáció sikerességét (16, 37, 42). A vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy a HLA-DR-összeférhetetlenség a kialakuló BOS, ill. a következményes graftpusztulás egyik oka lehet ezért a hosszú távú eredmények prospektív HLA-DR-tipizálással, illetve testre szabott immun-suppresszív kezeléssel javíthatók.

## A szövődmények diagnosztikája, kezelése

Az akut rejectio összetett immunválasz, melyet az alloantigének felismerése vált ki. Már a műtőasztalon bekövetkezhet, humorális eredetű, korábban keletkezett keringő ellenanyagok okozzák. Csökkenti a grafttúlélését és növeli a krónikus rejectio, az obliteratív bronchiolitis kialakulásának kockázatát, az első három posztoperatív hónapban lehet rá számítani. Kezelésére nagy dózisú szteroidot használunk lökésterápiában, ennek eredménytelensége esetén antithymocyt globulin vagy monoclonalis antilymphocyt globulin alkalmazása válik szükségessé. Gyakran herpes- vagy cytomegalovirus-fertőzés indítja el a folyamatot, ilyenkor kiegészítő antivirális kezelés is indokolt.

A leggyakoribb akut szövődmény, a posztoperatív reperfusió tüdőödéma, általában jól kezelhető. A korai szövődményeket valószínűleg az oxidatív stressz és a pulmonalis keringés vasoregulatoricus paramétereinek változása okozza (47). A bronchus-, vagy tracheaanastomosis szintjén légúti szűkületek gyakran fordultak elő régebben, de a mai műtét-technikák mellett már alig.

Pulmonalis fertőzés a tüdőtranszplantáción átesett recipiensokban a korai halálozás második leggyakoribb oka. Kialakulását elősegíti az erőteljes immun-suppresszió és a csökkent mucociliaris clearance. A rutin profilaktikus antimikrobiális terápia

centrumonként is változó, azt a donor, ill. recipiens tüdőkből vett minták mikrobiológiai eredménye szabja meg. A bakteriális pneumonia incidenciája az operációt követő első két héten a legnagyobb. A bronchoalveolaris lavage (BAL) az elsődlegesen használt eljárás az fertőzés igazolására. A CMV által okozott pneumonia nehezen megkülönböztethető az akut rejectiótól. Azok a CMV-szernegatív recipiensek, akiknek CMV-szeropozitív donoruk volt, fogékonyabbak a súlyos fertőzés kifejlődésére. A bronchiolitis obliterans szindróma (BOS) kialakulásában CMV-fertőzés és HLA antitestek játszanak szerepet. BOS után kialakuló fertőzés rontja a túlélést (15, 38). A tüdőtranszplantációk eredményességét tartósan befolyásolja a gomba-eredetű fertőzések megjelenése. Különleges figyelmet kell fordítani az esetleges Aspergillus-fertőzésre, mely jelentkezik indolens vagy gyorsan progrediáló, halálos kimenetelű formában is. A gombaellenes kezelés erőteljesen fokozza a ciclosporin toxicitását. A velencei transzplantációs csoport beszámolója alapján, három év alatt, 52 betegnél amphotericin-B inhalációs terápia mellett nem észleltek gombasepsist (3). Specifikus preventív eljárások, pl. a Pneumocystis carinii-fertőzés profilaxisa trimetoprim-sulfamethoxazol kombinációval hatásos lehetőség.

A krónikus rejectio kilenc hónappal a transzplantáció után jelentkezik, és három évig is eltarthat. Szöveti képe a bronchiolitis obliterans (BO), etiológiája ismeretlen. Prevalenciája a hosszú távú túlélőkben 20–40%. Ez a transzplantáción átesett betegek késői morbiditásának és mortalitásának fő oka. A kilökődés a kis légutak epithelialis komponense ellen irányuló immunfolyamatok eredménye. A krónikus rejectio megítélése – mivel a szövettani diagnosztika körülményes – a klinikai kép, a légzésfunkciós paraméterek változása alapján történik, a 2001-es vancouveri stádiumbesorolás alapján. 230 beteg vizsgálata során megállapították, hogy öt évvel a transzplantáció után mindössze a betegek 36%-a volt BOS-mentes (14, 20, 23). A BOS megjelenése után a hároméves túlélés 51% volt. Megjelenése növeli a mortalitást, de nem mutatott összefüggést a beteg/donor életkorával, nemével, a transzplantáció módjával és a recipiens alapbetegségével.

## Az alkalmazott immun-suppresszív szerek

A különböző immun-suppresszív szereket illetően még korlátozottak a humán adatok a tüdőtranszplantációban. A legrégebben – 1960 óta – használt immun-suppresszív szerek a glukokortikoszteroidok. Immun-suppresszív és gyulladásgátló hatásuk komplex és dóziszfüggő. Számos gyulladáshódító hatású és szintézisét gátolják. Növelik a lymphocyták apoptosist, lymphopeniát okozva.

A tacrolimus és a ciclosporin-A működési mechanizmusa hasonló: calcineurin-inhibítorként mindkettő gátolja a T-sejt-aktivációt. Ezt az IL-2 és a T-sejt-



tekre ható növekedési faktor gátlásán keresztül éri el. A tacrolimus immunszuppresszív hatása sokkal erősebb a cyclosporinénál. Azt találták, hogy a tacrolimus használatával kevesebb volt az akut rejectió epizódok száma, szignifikánsan ritkább volt az obliteratív bronchiolitis kifejlődése, ugyanakkor az egyes a két éves túlélési rátát tekintve hasonló eredményt mutatott a ciclosporinnal (29).

A mycophenolat mofetil (MMF) hatása egyedülálló abban, hogy specifikusan hat a B- és T-lymphocytákra. A mycophenolat mofetil és az azathioprin hatását vizsgálva, azt találták, hogy a mycophenolat mofetillel kezelt betegekben kisebb számban alakult ki biopsziával bizonyított akut sejtes rejectio. Vesetranszplantáltakban is alacsonyabb volt az akut rejectió epizódok aránya, mint az azathioprin használatakor. Az azathioprin nagyobb mértékben emeli az osteoporosis kockázatát, mint a mycophenolat mofetil. Ez utóbbinak kevesebb a gastrointestinalis mellékhatása, ugyanakkor anaemiát, leukopeniát, thrombocytopeniát okozhat. A betegek transzplantációját végző klinika beszámolója alapján a 38 tüdőtranszplantáción átesett beteg között a mycophenolat mofetilt kaptak 6 hónapos túlélését lényegesen jobbnak találták, mint az azathioprinrel kezeltékét (49). Alapvető ezért az aktív fertőzés diagnosztizálása és kezelése a kilökődés elleni terápia beállítása előtt. CMV- vagy Aspergillus-kolonizáció esetén általában profilaktikus vírus-, ill. gombaellenes terápia ajánlott.

## Compliance, rehabilitáció

Megállapították, hogy a transzplantáción átesett betegek jelentős részében mind a pre-, mind a poszttranszplantációs időszakban jelentkeznek pszichés problémák. Ezek nagymértékben meghatározzák a beteg transzplantációjának sikerét és a várható túlélést. A tüdőtranszplantáción átesett betegek a perioperatív időszakban pszichés gondokkal küzdenek. Az akut psychosis nem ritka, ilyenkor általában szorongás uralja a képet. Ezek egyrészt az alapbetegséggel, másrészt a szervátültetéssel magyarázhatók. Annak betegcsoportnak, amelynek a transzplantáció előtt is voltak pszichés problémái, nem rosszabb az egyéves túlélése, mint azoknak, akik ilyenekkel nem küzdöttek (48). Az adatok azt mutatják, hogy minél hosszabb idő telik el a transzplantáció után, annál inkább csökken a betegek együttműködése. A műtét utáni első évet tekintve a betegek 37%-a nem végezte az előírt gyakorlatokat, 34%-a nem működött együtt a vérnyomás-ellenőrzésében és 20%-a nem szedte rendszeresen a gyógyszereket. Amikor a betegek nem tartják be az előírt posztoperatív orvosi utasításokat, nő a rizikó az irreverzibilis rejectió epizód vagy infekció kialakulására, amely halállal, illetve a graft értelmetlen elvesztésével járhat. Ezért fontos a betegek kiválasztásánál a megfelelő compliance figyelembevétele.

Vizsgálták, hogy milyen demográfiai faktorok lehetnek összefüggésben a betegek együttműködési

készségével. A fiatal, nem fehér bőrű, férfi betegek rizikója a compliance-csökkenésére fokozott. A családi, szociális támogatás, az egészségügyi ellenőrzés fontos komponense a transzplantáción átesett recipiensek együttműködésének. A tüdőtranszplantáció sikerét igen komolyan meghatározza, hogy a beteg pszichésen mennyire van stabil állapotban. A torontói tüdőtranszplantációs csoport felmérést készített, hogy milyen pszichés problémák uralják a perioperatív időszakot. Ezek az információk azért lényegesek, mert a transzplantáció előtt és után komoly terheket kell viselnie a recipiensnek. A műtét előtt a szorongás uralja a képet. Az egyéni és a családi pszichoterápia, valamint a gyógyszeres kezelés segíthet a stressz oldásában. A korai posztoperatív időszakban delirium szokott bekövetkezni, amelyet a műteti traumával és a ciclosporinkezeléssel magyaráznak (5, 36, 44).

A tüdőtranszplantáció sikerének értékelésénél fontos annak ismerete, hogy a műtéten átesett betegek hány százalékát, milyen mértékben sikerül rehabilitálni. A kórházból hazatért betegek élvezik a megtört funkcionális lehetőségeiket, és igyekeznek háztartásukban pótolni lemaradásait. A transzplantáció után azok a betegek, akik komplett rehabilitációs programban vettek részt, pozitív pszichológiai változáson mentek keresztül, motiváltak lettek életminőségük javítására (24). Azt is vizsgálták, hogy a betegek milyen arányban térnek vissza dolgozni. Azt bizonyították, hogy tüdőtranszplantáció után hasonló a munkába való visszatérés aránya, mint más szerv, pl. vesetranszplantáció után. A rehabilitációt a transzplantáció módja, fajtája nem, de a beteg szociális statusa és munkához való viszonya befolyásolja (30). 99 kanadai tüdőtranszplantált közül 22% dolgozott, 38% bár munkaképes volt, de munkanélküliként élt, 29% nem volt orvosi szempontból sem munkaképes, 10% pedig nyugdíjas lett. Néhány beteg új munkahelyet talált, míg a többiek korábbi munkahelyükre mentek vissza. A betegek rehabilitációját több szempont határozza meg (2. táblázat).

### 2. táblázat: A betegek rehabilitációját meghatározó szempontok

1. Mi volt a foglalkozása a tüdőtranszplantáció előtt
2. Milyen betegség indokolta a tüdőtranszplantációt (emphysema, cystás fibrosis, primer pulmonalis hipertensio)
3. A beteg megítélése arról, hogy, alkalmas-e munkavégzésre
4. A beteg új funkcionális állapota, légzésfunkciójának javulása mennyire közelítette meg a számított vitálkapacitását
5. Hatperces séta során képes-e 550 m-nél többet megtenni

## A tüdőtranszplantációt követő túlélés

A transzplantáció utáni jó eredmények eléréséhez nélkülözhetetlen a donor és recipiens megfelelő kiválasztása, a gyakorlott sebész és a gondos posztoperatív ellátás és gondozás. A hatékony kezeléshez a szövödmények korai felismerése szükséges. Jelentő-



sen jobb az egyéves túlélés cystás fibrosis (89%), pulmonalis fibrosis (81%), obstruktív tüdőbetegségek (74%) és Eisenmenger-szindróma (83%) esetén, mint primer pulmonalis hipertenzióban szenvedőknél (55%). Halálokok lehetnek: sepsis, obliteratív bronchiolitis, szívelégtelenség, korai allograft-diszfunkció. A hannoveri klinika 258 beteg transzplantációjának áttekintése során azt találta, hogy a tüdőtranszplantációra leggyakrabban tüdőfibrosis miatt kerül sor. Ennek a betegcsoportnak az egyéves túlélése kb. 81%-os volt. Nem találtak szignifikáns különbséget a betegek túlélésében a transzplantáció módja szerint, a szív-tüdő, az egyoldali, és a kétoldali tüdőtranszplantáció kb. azonos túlélést eredményezett. A leggyakoribb szövődmény a bronchiolitis obliterans szindróma megjelenése volt, az határozta meg leggyakrabban a betegek túlélését (27). A tüdőtranszplantációban 15 éves tapasztalattal rendelkező centrumok adatai alapján a hároméves túlélés várhatóan 60% mind egyoldali, mind kétoldali tüdőtranszplantáció esetén. A hétéves túlélés várhatóan 41% (32).

Mindezek ellenére a krónikus légzési elégtelenségben szenvedők számára a transzplantáció a reális választási lehetőség. A tüdőtranszplantáció ma egy ígéretes terápiás és rehabilitációs eljárás fiatal, végstádiumú tüdőbetegek számára. Olyan betegeken lehet végrehajtani, akik rehabilitációjára remény van.

Magyarországon eddig egy összefoglaló közlemény jelent meg a tüdőtranszplantációról, és orvosi beszámoltak az első sikeres tüdőtranszplantáción átesett magyar betegről (33, 50). Az országban jelenleg kb. 20 tüdőtranszplantáción átesett beteg él. A műtetre való előkészítés és a posztoperatív gondozás tapasztalatot kíván. Hazánkban még nem végeznek tüdőtranszplantációt, de ez a kezelési eljárás rövidesen elérhető lesz itthon is. A fiatal betegeknél a tényleges rehabilitáció reményében, a magas kockázat, az elhúzódozó posztoperatív szak és annak megpróbáltatásai ellenére is érdemes ezt a lehetőséget választani.

**Köszönetnyilvánítás:** A CT-vizsgálatok felvételeit Dévényi Katalin dr., DEOEC Radiológiai Klinika főorvosa készítette. Köszönetünket fejezzük ki Rák Kálmán professzor úrnak, aki hasznos tanácsaival segítette a kézirat létrejöttét.

**IRODALOM:** 1. Barr, M. L., Schenkel, F. A., Cohen, R. G. és mtsai: Bilateral lobar transplantation utilizing living related donors. *Artif. Organs.*, 1996, 20, 1110-1111. – 2. Burghuber, O. C., Franz, M., Kratochwil, C. és mtsai: Uni- and bilateral lung transplantation: patient evaluation and selection. Vienna Lung Transplant Group Wien Klin. Wochenschr., 1991, 103, 723-727. – 3. Calvo, V., Borro, J. M., Morales, P. és mtsai: Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest*, 1999, 115, 1301-1304. – 4. Chabot, F., Vial, B., Siat, I. és mtsai: Lung transplantation: indications, techniques and results. *Rev. Pneum. Clin.*, 2000, 56, 301-312. – 5. Craven, J. L., Bright, J., Dear, C. L.: Psychiatric, psychosocial, and rehabilitative aspects of lung transplantation. *Clin. Chest Med.*, 1990, 11, 247-257. – 6. Dalton, M. L.: The first lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 60, 1437-1438. – 7. De Meester, J., Smits, J. M., Persijn, G. G. és mtsai: Lung transplant waiting list: differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. *J. Heart Lung Transplant.*, 1999, 18, 563-571. – 8. Freudenberger,

T., Raghu, G.: Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment. *Eur. Respir. Mon.*, 2000, 79-95. – 9. Frey, H. R., Russi, E. V.: Bronchiectasia – current aspects of an old disease. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1997, 127, 219-230. – 10. Gammie J. S., Pham, S. M., Colson, Y. L. és mtsai: Influence of panel-reactive antibody on survival and rejection after lung transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 1997, 16, 408-415. – 11. Garg, G., Zamora, M.R., Tuder, R., és mtsai: Lung transplantaton: indications, donor and recipient selection, and imaging of complications. *Radiographics.*, 1996, 16, 355-367. – 12. Geertsma A., Ten Vergert, E. M., Bonsel, G. J. és mtsai: Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J. Heart. Lung Transplant.*, 1998, 17, 511-516. – 13. Green, I.: Institutional and patient criteria for heart-lung transplantation. *Health Technol. Assess. Rockvell.*, 1994, 1, 1-19. – 14. Halvorsen, R. A. Jr., DuCret, R. P., Kuni, C. C., és mtsai: Obliterative bronchiolitis following lung transplantation. Diagnostic utility of aerosol ventilation lung scanning and high resolution CT. *Clin. Nucl. Med.*, 1991, 16, 256-258. – 15. Heng, D., Sharples, L. D., McNeil, K. és mtsai: Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J. Heart Lung Transplant.*, 1998, 17, 1255-1263. – 16. Hosenpud, J. D., Edwards, E. B., Lin, H. M. és mtsai: Influence of HLA matching on thoracic transplant outcomes. An analysis from the UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Circulation*, 1996, 94, 170-174. – 17. Kadikar, A., Maurer, J., Kesten, S.: The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 1997, 16, 313-319. – 18. Keck, B. M., White, R., Breen, T. J. és mtsai: Thoracic organ transplants in the United States: a report from the UNOS/ISHLT Scientific Registry for Organ Transplants. United Network for Organ Sharing. International Society for Heart and Lung Transplantation. *Clin Transpl.*, 1994, 37-46. – 19. Kurland, G.: Pediatric lung transplantation: indications and contraindications. *Semin. Thorac Cardiovasc Surg.*, 1996, 8, 277-285. – 20. Leung, A. N., Fisher, K., Valentine, V. és mtsai: Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest*, 1998, 113, 365-370. – 21. Madden, B. P., Geddes, D. M.: Which patients should receive lung transplants? *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 1993, 48, 346-352. – 22. Maszard, G., Shennib, H., Metras, D. és mtsai: Lung transplantation. Contraindications and new indications. *Presse Med.*, 1993, 27, 22, 538-542. – 23. Macori, F., Iacari, V., Falchetto Osti, M. és mtsai: Assessment of complications in patients with lung transplantation with high resolution computerized tomography. *Radiol. Med. Torino*, 1998, 96, 42-47. – 24. Manzetti, J. D., Hoffman, L. A., Sereika, S. M. és mtsai: Exercise, education, and quality of life in lung transplant candidates. *J. Heart Lung Transplant.*, 1994, 13, 297-305. – 25. Miyoshi, S., Demertzis, S., Eckstein, F. és mtsai: Chest size matching in single and double lung transplantation. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999, 47, 163-1670. – 26. Moira Chan-Yeung, Müller, N. L.: Cryptogenic fibrosing alveolitis. *The Lancet*, 1997, 350, 651-656. – 27. Niedermeyer J., Harringer W., Hoper, M. M. és mtsai: Lung transplantation in Hanover: an interim balance-sheet after ten years. *Pneumologie*, 1999, 53, 157-163. – 28. Novick, R. J., Stitt, L., Schafers H. J. és mtsai: Pulmonary retransplantation: does the indication for operation influence postoperative lung function? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996, 112, 1504-1513; discussion 1513-1514. – 29. Onsager, D. R., Carver, C. C., Jahania, M. S. és mtsai: Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 1999, 18, 448-455. – 30. Paris, W., Diercks, M., Bright, J. és mtsai: Return to work after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 1998, 17, 430-436. – 31. Patterson, G. A.: Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.*, 1990, 11, 547-554. – 32. Pariente, R.: Pulmonary transplantations. Current assessment. *Presse Med.*, 1997, 26, 1100-1101. – 33. Pereszélyi, A., Harusriak, S., Taghavi, S. és mtsai: The current state of lung transplantation. *Medicina thoracalis*, 2000, 53, 129-137. – 34. Scott, J. P., Peters, S. G., McDougall, J. C., és mtsai: Post-transplantation physiologic features of the lung and obliterative bronchiolitis. *Mayo Clin. Proc.*, 1997, 72, 170-174. – 35. Shane, E., Papadopoulos, A., Staron, R. B. és mtsai: Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation.*, 1999, 27, 68, 220-227. – 36. Schafers, H. J., Wagner, T. O., Demertzis, S. és mtsai: Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest*. 1992, 102, 1522-1525. – 37. Sharples, L., Belcher, C., Dennis, C. és mtsai: Who waits longest for heart and lung transplantation? *J. Heart Lung Transplant.*, 1994, 13, 282-291. – 38. Smith, M. A.,



Sundaresan, S., Mohanakumar, T. és mtsai: Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplantation survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998, 116, 812-820. – 39. Starnes, V. A., Barr, M. L., Cohen, R. G. és mtsai: Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996, 112, 1284-1290; discussion 1290-1291. – 40. Starnes, V. A.: Bilateral lobar transplantation utilizing living related donors. *Artif. Organs.*, 1996, 20, 1110-1111. – 41. Smith, C. M.: Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. *Clin. Chest Med.*, 1997, 18, 183-197. – 42. Shumway, S. J., Hertz, M. L., Petty, M. G. és mtsai: Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 57, 92-95. – 43. Trulock, E. P., Cooper, J. D., Kaiser, L. R. és mtsai: The Washington University-Barnes Hospital experience with lung transplantation. Washington University Lung Transplantation Group. *JAMA*, 1991, 266, 1943-1946. – 44. Venuta, F., Rendina, E. A., Ciriaco, P. és mtsai: Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibro-

sis before lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 1993, 12, 909-914. – 45. Wagner, T. O., Haverich, A., Fabel, H.: Lung and heart-lung transplantation: indications, complications and prognosis. *Pneumologie*, 1994, 48, 110-120. – 46. Wells, A. U.: Computed tomographic imaging of bronchiolar disorders. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 1998, 4, 85-92. – 47. Williams, E. A., Evans, T. W., Goldstraw, P.: Acute lung injury following lung resection: is one lung anaesthesia to blame? *Thorax*, 1996, 51, 114-116. – 48. Woodman, C. L., Geist, L. J., Vance, S. és mtsai: Psychiatric disorders and survival after lung transplantation. *Psychosomatics*, 1999, 40, 293-297. – 49. Zuckermann, A., Klepetko, W., Birsan, T. és mtsai: Comparison between mycophenolate mofetil-and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 1999, 18, 432-440. – 50. Zsiray M., Márczi V., Csanádi K. és mtsai: Tüdőtranszplantáció idiopatiás tüdőfibrozisban. *Medicina Thoracalis*, 1998, 51, 158-160.

(Csányk Eszter dr., Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. 4004)

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

Santayana

**A Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriuma  
és a Medicina Könyvkiadó**

## **meghívja Önt**

az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának és  
Szerkesztőségének hagyományos évi  
Markusovszky Lajos ünnepségére, valamint  
az „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Emlékérem”  
„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj”  
kiemelkedő referenci jutalmak  
Medicina Nívódíjak  
ünnepélyes átadására,  
melyet 2003. április 28-án (hétfőn) 12 órakor  
a Hotel Tulip Inn-Budapest Millennium  
konferenciatermében  
(1089 Budapest, Üllői út 94–98) rendezünk.

*Az ünnepségre szeretettel várjuk*

### **Program:**

1. Megnyitó: FEHÉR JÁNOS DR.
2. Az „Orvosi Hetilap  
Markusovszky Lajos Emlékérem”  
„Orvosi Hetilap  
Markusovszky Lajos Díj”  
és a kiemelkedő  
referenci jutalmak átadása
3. Medicina Nívódíjak átadása
4. Markusovszky Lajos  
emlékelőadás  
BALOGH ÁDÁM DR.:  
Új utak a colorectalis carcinoma  
sebészetében

*Markusovszky Lajos Alapítvány*





FENTANYL TAPASZ  
**Durogesic**  
TRADEMARK



# TAPASZTALHATÓ

fájdalommentesség

**100%-os támogatás**  
rosszindulatú daganatos  
betegségek kezeléséhez

- hatóanyaga a fentanyl
- a tapaszforma folyamatos, kontrollált hatóanyagfelszabadulást biztosít 72 órán át
- kitűnő compliance

A készítmény rendelése előtt kérjük olvassa el a részletes  
Alkalmazási előíratot.



**JANSSEN-CILAG**

division of Johnson & Johnson Kft.

West Gate Business Park  
H-2045 Törökbálint, Tó park  
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: [janssen] jnjhu.jnj.com



## Tibolonnal szerzett tapasztalataink postmenopausalis panaszokban szenvedő asszonyok fokozott rizikójú csoportjában

Szántó Ferenc dr.

Szeged Városi Rendelőintézet, Klimax Ambulancia (igazgató: Gaál István dr.)

**Bevezetés:** Az utóbbi időben szakmai körökben ismét az érdeklődés középpontjába került a hormonpótló terápia indikációinak átalakulása, alkalmazhatóságuk felülvizsgálata. **Cél:** Annak vizsgálata, hogy olyan anamnesztikus rizikótényezők, mint hypertonia, stroke, koszorúér-betegségek, diabetes mellitus, tüdőembolia, thromboembolia esetén a tibolon alkalmazható-e postmenopausalis panaszokban szenvedő asszonyok kezelésére. **Módszer:** A kezelés 124 asszonynál napi 1 tableta 2,5 mg tibolont tartalmazó készítménnyel (LIVIAL/Organon) történt. A szerző 36 havi kezelés során a kiindulási, majd a 12., 24., 36. havi kontrollvizsgálatokon regisztrált eredményeket: a menopausalis panaszok változását, a műszeres vizsgálatok (laboratóriumi leletek, hüvelyi ultrahangvizsgálat, mammográfia, denzitometria) alakulását, az anamnézisben szereplő rizikótényezők változását, valamint a mellékhatások gyakoriságát vizsgálta. **Eredmények:** A 36 hónapos nyomonkövetés alatt a tibolon hatékonyan csökkentette a menopausalis panaszokat, nem növelte az anamnézisben már meglévő betegségek gyakoriságát, nem rontotta a laboratóriumi paramétereket és kevés mellékhatást (vérzészavar, emlőfeszülés, fejfájás) okozott. **Következtetések:** Jelen vizsgálat adatai alapján a szerző alkalmasnak tartotta a tibolont olyan, menopausalis panaszokban szenvedő asszonyok kezelésére, akik anamnézisében rizikótényezők szerepelnek.

**Kulcsszavak:** rizikótényezők, menopausalis hormonterápia, tibolon

**Tibolone therapy in postmenopausal women with history of high risk factors.** *Introduction:* The changes of the indications and the use of hormone replacement therapy have entered into the focus of interest. *Aims:* The author studied whether hormone replacement therapy can be used in postmenopausal patients with high risk factors in their history (thromboembolic disorders, diabetes mellitus, hypertension, stroke, cardiovascular disease, pulmonary embolism). *Methods:* Tibolone 2,5 mg daily was prescribed. Data of 124 patients with the above conditions were analyzed at the beginning and at 12, 24, 36 months follow-up visits. The frequency of exacerbation of the anamnestic risk factors, menopausal complaints, laboratory tests and instrumental tests (transvaginal sonography, mammography, bone densitometry), as well as efficacy and side effects of the therapy were studied. *Results:* During the 36-months follow up tibolone therapy effectively reduced menopausal complaints, caused no increase in the anamnestic risk factors, or serious side effects and did not worsened the results of the laboratory tests. *Conclusion:* In the author's opinion hormone replacement therapy with tibolone can be safely performed in patients with high risk factors in the history.

**Key words:** anamnestic risk factors, hormone replacement therapy, tibolone

Mindennapi munkánk során gyakran találkozunk olyan esetekkel, ahol a hagyományos szemlélet szerint az anamnézisben a hormonkezelés szempontjából egy vagy több rizikótényező szerepel, de az asszonyok panaszai a kezelés elindítását indokolják. A menopausalis hormonterápia (MHT) mindig is sok vitát váltott ki és megosztotta az orvostársadalmat (11, 13), hiszen az esetek egy részében nem egy konkrét betegség kezeléséről, hanem valamilyen betegség megelőzéséről van szó [csonttritkulás, szív- és érrendszeri betegségek (?), Alzheimer-kór (?)] (4, 5, 7). A készítmények hosszú távú alkalmazása pedig mindenképpen olyan szer alkalmazását teszi szükségessé, melynek egyértelműen több az előnye, mint a hátránya (16, 23, 29). A készítményekkel szembeni néhány évti-

zeddel ezelőtti feltétlen elutasítást felváltotta a mind szélesebb körű alkalmazás (15,19). Egyre több szakma (belgyógyászat, traumatológia, neurológia stb.) fogadta el az MHT-t, mint preventív és kuratív gyógymódot (5, 12, 22, 15, 19, 28). Az MHT talán most – a korábbi mindkét irányú túlzások után – kezd elfogadni megfelelő helyét a gyógyászati palettán.

Az evidence based medicine (EBM) elvének elfogadásával az orvostudomány arra törekszik, hogy bizonyítékokkal is alátámassza a megfigyeléseit (18, 26, 30). Az utóbbi időben ezen a téren nagy változás következett be, mely érintette az MHT indikációs területét is (2, 20, 30). A legújabb irodalmi adatok alapján a korábbi megállapítások felülvizsgálatra szorulhatnak (2, 6, 18, 30).



Jelen munkában Szegeden, a klimax ambulancián az utóbbi 36 hónapban tibolont tartalmazó tablettával történt kezeléssel összegyűjtött tapasztalatainkról számolunk be olyan asszonyok esetén, akiknek az anamnézisében az MHT szempontjából rizikótényezők szerepelnek. Megvizsgáltuk a kezelés során a panaszok változását, elemeztük a laboratóriumi és egyéb műszeres vizsgálatok eredményeit, az egyes anamnesztikus adatok és a mellékhatások gyakoriságának az alakulását.

## Betegek és módszerek

Szegeden, a klimax ambulancián kialakítottuk saját adatfeldolgozó rendszerünket, mely számítógépes nyilvántartásra és egy általunk kidolgozott „gondozási könyv”-re épül. Ez a protokoll ma már országszerte is általánosságban elfogadott és alkalmazott út a klimax ambulanciákon folyó munka során. A beteg jelentkezésekor részletes kikérdezése után test-súly-, magasság-, vérnyomás- és pulzuszámolás történik, majd sor kerül a rákszűrésre és a bimanuális vizsgálatra, az emlők áttapintására. Ezután következnek a laboratóriumi vizsgálatok (vérszécsüllyedés, vérkép, máj- és vesefunkció, vércukor, koleszterin, triglicerid, teljes vizelet, valamint thromboemboliás anamnézis esetén az alvadási paraméterek: vérvési és alvadási idő, trombocytaszám, fibrinogén). Rutinszerűen elvégezzük a transvaginalis ultrahang- és a mammográfiás vizsgálatot valamint a csontsűrűség mérését (DEXA). Ezeknek az eredményeknek a birtokában kerül sor konzili-um igénybevitelére, illetve kezdjük el a klimaxos panaszok kezelését (vasomotoros tünetek, libidocsökkenés, hüvelyszárazság, öszrogénhiánnyal kapcsolatos vizeleti panaszok, osteoporosis). A következő találkozási – panaszmentesség esetén – 3, majd 6 havonta kerül sor. A műszeres vizsgálatok és a rákszűrés kontrollját 12 havonta végezzük el.

Jelen munkánkban azon 124 betegünk adatait elemezzük, akik anamnézisében a hormonkezelés szempontjából rizikótényezők szerepeltek, szubjektív panaszaik miatt keresték fel az ambulanciát, ép uterusszal rendelkeztek és vérzésük több, mint egy éve elmaradt.

A menopausalis hormonterápia napi 1 tablettával történő (Livial) adásával történt. Anyagunkban azon betegek adatai szerepelnek, akiknél a kezelés során a fenti séma módosítására nem került sor, így az értékelés egységes lehetett. Thromboemboliás, tüdőemboliás anamnézis esetén a hormonterápia megkezdésekor aktív folyamat vagy anticoaguláns kezelés nem volt. A diabetes mellitus beállítása diétával, illetve per os kezeléssel történt, inzulin adására nem került sor. Hypertonia határának a nyugalmi állapotban mért 140/90 Hgmm értéket tekintettük. Az anamnézisben szereplő belgyógyászati betegségek miatt az MHT megkezdése után az asszonyok rendszeres belgyógyászati ellenőrzés alatt álltak. Jelen közleményben a kiindulási, illetve a 12., 24., 36. hónapos kontrollvizsgálatok paraméterei szerepelnek, ezen adatok összehasonlítását és elemzését végeztük el.

## Eredmények

A vizsgálatba bevont asszonyok átlagos életkora 56 ± 4 év volt, az utolsó menses óta több, mint egy év telt el. Az évenként elvégzett laboratóriumi kontrollvizsgálatok lényegi változást nem mutattak.

A 1. táblázat a vizsgálat kezdetén, illetve a 12., 24., 36. hónapos kontrollvizsgálatokon a betegek által elmondott panaszok változását mutatja. Az adatok részletezése nélkül kiemelendő, hogy a panaszok nagy része a 12 hónapos kontroll idejére jelentősen csökkent, különösen az igen sok kellemetlenséget okozó vasomotoros tünetek esetén. A kezelés folytatásával a panaszok további csökkenése már nem volt számottevő.

1. táblázat: A panaszok változása a tibolonkezelés során (n = 124)

Panasz	Esetszám			
	kezdet	12 hónap	24 hónap	36 hónap
Vasomotoros tünetek	98	24	23	23
Fejfájás	19	15	14	15
Ingerlékenység	17	14	12	12
Álmatlanság	13	9	8	8
Hüvelyszárazság	31	22	20	20
Vizeleti panaszok	29	19	19	18
Csontfájdalom	34	21	21	20
Libido csökkenése	9	4	4	4

A 2. táblázat adatai szerint a transvaginalis ultrahangvizsgálat az endometrium fokozatos atrophiját mutatta, mely a továbbiakban stagnált. Az ismételt mammográfia adatai szerint a kezdeti 9 fokozott emlődenzitást mutató eset 12 hónap múlva 5-re, a kezelés folytatásával 3-ra csökkent. A DEXA-eredmények alapján a kezdetben diagnosztizált 19 osteoporosis egy év után 11-re csökkent, mely állapot a kezelés folytatásával stagnált.

2. táblázat: A vizsgálati eredmények változása a tibolonkezelés során (n = 124)

	Esetszám			
	kezdet	12 hónap	24 hónap	36 hónap
Endometrium ≥ 8 mm	7	0	0	0
< 8 mm	117	124	124	124
Emlődenzitás fokozott	9	5	3	3
normális	115	119	121	121
DEXA ≤ -2,5	19	11	12	12
DEXA > -2,5	105	113	112	112
Vérnyomás				
≥ 140/90 Hgmm	79	81	81	81
< 140/90 Hgmm	45	43	43	43

A 3. táblázat adatai szerint az MHT 36 hónapos alkalmazása során lényegében nem változott az anamnézisben már szereplő rizikófaktorok előfordulási gyakorisága. 12 hónapos kezelés után 2 új hypertoniát, 2 új koszorúér betegséget, 1 diabetes mellitust és 1 enyhe fokú thromboemboliát találtunk. Az említett kórképek a kezelés folytatásával nem váltak gyakoribbá. A kontrollvizsgálatokon a stroke, a tüdőembolia száma nem változott, emlőrák pedig egyáltalán nem fordult elő.

A 4. táblázatban a kezelés során észlelt mellékhatások szerepelnek. Ezek összes száma kevés volt (összesen 10%), és a megfigyelési időszakban nem



okoztak olyan súlyos panaszokat, hogy a terápiát fel kellett volna függeszteni. A betegek a kezelést jól tolerálhatónak minősítették.

**3. táblázat:** Anamnesztikus rizikótényezők változása a tibolonkezelés során (n = 124)

Rizikótényezők	Esetszám			
	kezdet	12 hónap	24 hónap	36 hónap
Hypertonia	79	81	81	81
Stroke	3	3	3	3
Koszorúér-betegség	14	16	16	16
Diabetes mellitus	22	23	23	23
Tüdőembolia	3	3	3	3
Thromboembolia	3	4	3	3

**4. táblázat:** A tibolonkezelés során észlelt mellékhatások (n = 124)

Mellékhatás	Esetszám		
	12 hónap	24 hónap	36 hónap
Vérzészavar	2	0	0
Emlőfeszülés	3	2	2
Fejfájás	3	3	3
Hányinger	2	0	0
Súlygyarapodás	2	2	2

## Megbeszélés

A változaskori panaszok kialakulásáért a petefészkek csökkent hormontermelése (ösztrogén, progeszteron) tehető felelőssé (12, 19). Ebből adódik, hogy a megfelelően alkalmazott és kontrollált menopausalis hormonterápia alkalmas lehet ezeknek a panaszoknak a kivédésére, illetve kezelésére (15, 22).

Az arteria uterinán és a perifériás ereken is elvégzett áramlási vizsgálatok tanúsága szerint az ösztrogének csökkentik az érellenállást, növelik a perifériás átáramlást, az erek simaizomzatában fellelhető ösztrogénreceptorok útján vasodilatációhoz vezetnek (3,17).

A hormonkezelés gyakran aggodalmat vált ki mind a laikusok, mind az orvosok körében, hiszen leggyakrabban a mellékhatásokról esik szó (11, 14, 21). A nőgyógyászati gyakorlatban is mindennapos a betegek hormonkezeléstől való félelme. A tévhitek legtöbbször a kombinált fogamzásgátlók okozta nemkívánatos hatásokból származnak, és ilyen előzmények után a postmenopausában ajánlott hormonkezelés ellenérzéseket vált ki. Ma már azonban egyértelművé vált a szakemberek számára, hogy a postmenopausalis hormonkezelés során alkalmazott természetes ösztrogének lényegileg különböznek a fogamzásgátlók többségében levő szintetikus ösztrogéntől.

A korszerű MHT a legkisebb hatékony dózisban adott terápiát, szövetspecifikus szerek alkalmazását, egyénre szabott kezelést jelent. Megdőlni látszik az a korábban tapasztalati megfigyeléseken alapuló nézet, hogy az MHT csökkenti a menopausába került

nők cardiovascularis kockázatát (8, 21, 22). A HERS-I és HERS-II valamint a WHI tanulmányok alapján a hosszú távú hormonterápia kismértékben emelheti a thromboembolia, a stroke gyakoriságát (6, 18), ezért ma már primer és szekunder cardiovascularis prevencióra nem javasolják. Újabb vizsgálatok szólnak emellett, hogy a konjugált ösztrogén és a medroxy-progesteron-acetát kombinációja emelheti az emlőrák, a coronariabetegségek, a tüdőembolia és a stroke gyakoriságát (30). Ez a megfigyelés azonban eddig még kizárólag a fent említett kombináció alkalmazásakor volt kimutatható.

További kérdés, hogy a mindennapos gyakorlatban alkalmazott egyéb női hormon készítményekről mit lehet majd kideríteni. Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy a tibolon hogyan hat azokra az asszonyokra, akiknek az anamnézisében az MHT szempontjából fokozott kockázat szerepel. A tibolon egy szövetspecifikus szer, mely nem hagyományos értelemben vett ösztrogénszármazék, de ösztrogén-szerű tulajdonságokkal rendelkezik (antagonista az emlőkben és az endometriumban és agonista a csontszövetben). A 36 hónapos követési periódus alatt a tibolon alkalmazása során nem volt észlelhető, hogy gyakoribbá vált volna a hypertonia, a stroke, a koszorúér-betegség, a diabetes mellitus, az emlőrák vagy a tüdő- és thromboembolia, nem romlottak a laboratóriumi paraméterek. Mindezek alapján a tibolont alkalmasnak tartjuk az MHT-ban való alkalmazásra olyan asszonyoknál, akiknek ösztrogénhiánnyal összefüggésbe hozható klimaxos panaszai vannak, az utolsó vérzésük óta több, mint egy év eltelt, és fokozottan veszélyeztetettek osteoporosisra.

Jelen munkánk adatai alapján az a véleményünk, hogy a tibolonnal végzett hormonpótlás biztonságosan alkalmazható olyan postmenopausalis, hormonhiányos betegek kezelésében is, ahol az anamnézisben a hormonkezelés szempontjából rizikótényezők szerepelnek. Fontos azonban annak hangsúlyozása, hogy ezen fokozott rizikójú betegcsoport kezelése megfelelő tapasztalattal rendelkező szakorvos irányításával, egyéb társszakmák bevonásával kell történi. A menopausalis hormonterápia egyénre szabottan, az előny/hátrány arány gondos mérlegelésével, a legkisebb hatékony dózis alkalmazásával, rendszeres évenkénti ellenőrzések mellett, speciális menopausa ambulanciák koordinálásával javasolt. Ezen kautélák betartásával a tibolon hasznos készítmény lehet az életminőség javításában.

**IRODALOM:** 1. Alexander, K. P., Newby, L. K., Hellkamp, A. S. és mtsai: Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 4-7. - 2. A Magyar Menopausa Társaság nyilatkozata, 2002. augusztus 16. [www.mmt.hu/nyilatkozat](http://www.mmt.hu/nyilatkozat). - 3. Jancsó J., Kanizsai B., Jámbor E.: Hormonpótló kezelés hatása az arteria uterina véráramlására. *Magy. Nőorv. L.* 1994, 57, 273-75. - 4. Frohlich, E. D.: Preventive aspects of heart disease. *Cardiovasc. Clin.*, 1990, 20, 1-4. - 5. Grendale, G. A., Reboussin, B. A., Sie, A. és mtsai: Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med.*, 1999, 130, 262-269. - 6. Grady, D., Herrington, D., Bittner, V. és mtsai: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 ye-



ars of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow up (HERS II). *JAMA*, 2002, 288, 49-57. – 7. *Hulley, S., Grady, D., Bush, T. és mtsai*: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 380, 605-613. – 8. *Heckbert, S. R., Kaplan, R. C., Weiss, N. S. és mtsai*: Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med.*, 2001, 161, 1709-1173. – 9. *Kroon, U. B., Silberstolpe, G., Tengborn, L.*: The effect of transdermal estradiol on haemostasis variables. *Thromb. Haemost.* 1994, 34, 457-62. – 10. *Tosca, L., Collins, P., Herrington, D. M. és mtsai*: Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.*, 2001, 104, 499-503. – 11. *Martin, M. J., Brown, J. A.*: Serum cholesterol, blood pressure and mortality. *Lancet.*, 1986, 2, 933-934. – 12. *Meade, T. W., Berra, A.*: HRT and cardiovascular disease. *Br. Med. Bull.* 1992, 48, 276-308. – 13. *Paganini-Hill, A., Ross, R. K.*: Postmenopausal oestrogen treatment and stroke. *Br. Med. J.*, 1988, 297, 519-522. – 14. *Pilon, D., Castillo-ux, A. M., Leloir, J.*: Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Obstet Gynecol.*, 2001, 97, 97-100. – 15. *Rákóczi I., Dancsó J.*: A klimax gyógyszeres kezelése. *Gyógyszereink*, 1992, 42, 145-48. – 16. *Ross, R. K., Paganini-Hill, A., Wan, P. C. és mtsai*: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 328-332. – 17. *Szabó I.*: Color Doppler nőgyógyászati kórképekben. *Magy. Nőorv. L.*, 1994, 57, 391-394. – 18. *Simon, J. A., Hsia, J., Canley, J. A.*: Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke (HERS I) *Circulation* 2001, 103, 638-642. – 19. *Szántó F, Hörömpöli Cs.*: A klimax ambulancia szerepe a hypertonia rizikófaktorok szűrővizsgálatában. *Orv. Hetil.*, 1995,

42, 2221-2224. – 20. *Schäirer, C., Lubin, J., Troisi, R. és mtsai*: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, 283, 485-491. – 21. *Schulman, S. P., Thiemann, D. R., Ouyang, P. és mtsai*: Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 231-237. – 22. *Stampfer, M.*: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. *Prev. Med.*, 1991, 20, 47-63. – 23. *Schäirer, C., Lubin, J., Troisi, R. és mtsai*: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, 283, 485-491. – 24. *Tóth K. S., Balogh Á., Papp K.*: A menopausal hormonpótló kezelés szakmai irányelvei. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2413-2419. – 25. *Torgerson, D. J., Bell-Seyer, S. E.*: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001, 285, 2891-2897. – 26. *Viscoli, C. M., Brass, L. M., Kernan, W. N. és mtsai*: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1243-1249. – 27. *Whitehead, M. I., Bourne, T. H.*: Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, 1313-1316. – 28. *Wolf, P. H., Brown, J. A.*: Reduction of cardiovascular disease related to mortality among post-menopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 64, 489-492. – 29. *Wren, B. G.*: Compliance with HRT. *Maturitas.*, 1991, 13, 17-21. – 30. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*: Risk and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. (WHI) *JAMA*, 2002, 288, 321-333.

(Szántó Ferenc dr., Szeged, Vasas Szent Péter u. 1. 6724)

# 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 felfedezéseinek keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

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





## Alfa<sub>1</sub>-antitripszin fenotípusok gyakorisága Magyarországon

Szönyi László dr.<sup>1</sup>, Dobos Mariann dr.<sup>1</sup>, Vásárhelyi Barna dr.<sup>1</sup>, Héninger Erika<sup>1</sup> és Váczi Zsuzsa dr.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekklinika, Budapest (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)<sup>1</sup>  
Igazságügyi Orvosszakértői Intézet, Származásmegállapítási Laboratórium, Budapest (főorvos: Váczi Zsuzsa dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin a proteázinhibitorok (Pi) közé tartozik. A „vad” allél a PiM. Alfa<sub>1</sub>-antitripszin-hiány PiZ és PiS mutációk esetén alakul ki. Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin-hiány csecsemő- és gyermekkorban májbetegséget, fiatal felnőttkorban tüdőbetegséget okozhat. A PiS és PiZ megoszlása Európában egyenetlen. **Cél:** A vizsgálat célja volt 789 egészséges egyénben a magyarországi alfa<sub>1</sub>-antitripszin-fenotípusok megoszlásának meghatározása és a kapott adatok összevetése az egyéb európai értékekkel. **Módszer:** A vizsgálatok az Igazságügyi Orvosszakértői Intézet Származásmegállapítási Laboratóriumában izoelektromos fókuszálással történtek. **Eredmények:** A PiM allél gyakorisága 97,21%, a PiZ allél 0,95%, míg a PiS allél 1,65% volt. A Hardy-Weinberg-szabály szerint Magyarországon a PiZZ homozigóta várható előfordulása 1:10 526, míg a PiSS homozigótáé 1:6060. **Következtetések:** Ezek az eredmények jól illeszkednek az európai megoszlási trendekhez. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy milyen szerepet játszik az alfa<sub>1</sub>-antitripszin fenotípus megoszlás és az alfa<sub>1</sub>-antitripszin hiány Magyarországon az idült májbetegség és tüdőemphysema kialakulásában.

**Kulcsszavak:** alfa<sub>1</sub>-antitripszin genetika, izoelektromos fókuszálás, allélfrekvencia

**Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Hungary. Introduction:** Alpha-1-antitrypsin deficiency is one of the most common inherited metabolic disorders. The presence of PiZ and PiS alleles alpha-1-antitrypsin deficiency are associated with. The geographical distribution of PiZ and PiS is heterogenous in Europe. **Aim:** The aim of the study was to investigate the frequency of alpha-1-antitrypsin alleles with isoelectric focusing in 789 healthy Hungarian citizens and to compare the results to those obtained in other European countries. The measurements were done in the Laboratory of the Institute of Experts in Forensic Medicine. **Results:** The frequency of PiM, PiZ and PiS alleles were 97,2%, 0,95% and 1,65% respectively. Therefore, the hypothetical prevalences of PiZZ and PiSS alleles are 1:10526 and 1:6060, respectively. **Conclusion:** These results do not differ significantly from those found in the neighbouring countries. Further investigation is needed to elucidate the possible role of alpha-1-antitrypsin phenotypes in the pathogenesis of chronic liver disorders and lung emphysema.

**Key words:** alpha-1-antitrypsin, isoelectric focusing, allele frequency

Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin (AAT) a szerin-proteázok közé tartozik, mint többek között az antithrombin-III, az alfa<sub>2</sub>-antiplazmin és a C<sub>1</sub>-észteráz-inhibitor. Az AAT számos proteáz gátlásáért felelős (4). Gátló hatását úgy fejt ki, hogy az enzim a célmolekulát a becsukódó egérfogóhoz hasonló szerkezeti változása révén befogadja (6).

Az AAT-molekula 52 kDa molekulásúlyú glikoprotein. Humán szérum elektroforézis vizsgálata során az AAT az alfa<sub>1</sub>-globulin sávban jelenik meg, ennek a frakciónak 90%-át ez a fehérje alkotja. A molekulának több mint 100 variánsa ismert a gén DNS-szekvenciájának eltérése alapján.

**Rövidítések:** AAT = alfa<sub>1</sub>-antitripszin; AAH = alfa<sub>1</sub>-antitripszin-hiány; Pi = proteázinhibitor

Az AAT allélek autoszomális kodominánsan öröklődnek. A gének jelentős polimorfizmusa miatt a modern molekuláris biológiai vizsgálatok elterjedése ellenére jelenleg is használatos genetikai marker apasági perekben. Az eltérő fenotípusok jelenlétét elektroforetikusan lehet igazolni (4). Az AAT-variánsok a nevüket annak alapján kapták, hogy elektroforetikus csíkjuk hol jelent meg. Az anódhoz közelebb eső variánsokat az abc elején levő betűkkel, míg a katódhoz közelebbieket az abc utolsó betűivel jelölték. Mivel az AAT elsődleges feladata az elasztáz gátlása, proteázinhibitor funkciója miatt mutációit Pi (proteázinhibitor) variánsoknak nevezik.

A Pi mutációkat annak alapján, hogy miként befolyásolják a szérum AAT-funkcióját, öt fő kategóriába sorolják: normális variációk, enyhe AAT hiányt,



súlyos AAT-hiányt, teljes AAT-hiányt és AAT-diszfunkciót okozók. A „vad” allél a PiM. A mutációk döntő többsége nem jár funkcionális eltéréssel. A PiS allél általában enyhe tünetekért felelős. Súlyosabb tünetek PiZ jelenlétében alakulnak ki: a legsúlyosabb tünetek homozygota PiZZ esetén lépnek fel. A teljes AAT-hiány rendkívül ritka. A diszfunkciót okozó csoportba a nagyon ritka fenotípusok tartoznak, mint pl. a vérzékenységet okozó PiPittsburgh fenotípus.

Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin-hiány (AAH) csecsemő- és gyermekkorban májbetegséget, fiatal felnőttkorban tüdőbetegséget okozhat. Az AAT-molekula jelentős szerepet játszik immunmediált kórképekben is. Mindhárom betegségecsoportban más az AAT patogenetikai szerepe (4).

A tüdőbetegség kialakulását a szérumban AAT-szintje határozza meg. Alacsony szérumszint esetén a neutrophil granulocyták granulumaiból felszabaduló neurális elasztáz gátlása részlegessé válik, ezért a tüdőszervezet fenntartásában szerepet játszó elasztin degradálódik és pulmonalis emphysema alakul ki (15, 17). A dohányzás mellőzésével a tüdőbetegség kialakulása késleltethető illetve megelőzhető. A májbetegség patomechanizmusa kevésbé ismert. Újabb kutatási eredmények szerint a kóros szerkezetű molekula polimerizálódik és felhalmozódik az endoplazmatikus reticulumban. A PiZZ homozigótáknak csupán 10–15%-ában alakul ki jelentős májbetegség (4, 14, 22, 27).

A PiZ és PiS allél megoszlása a földön egyenetlen (5, 8, 11, 18, 23, 26, 28, 30). Európai származásúak között viszonylag gyakori: prevalenciája a nyugat-európai országokban hasonló a cystás fibrosiséhoz. A Z allél Skandináviában, míg az S allél az Ibériai-félszigeten a leggyakoribb (2, 3, 4, 7, 14, 20).

Magyar adatok elsősorban az AAT mennyiségi meghatározására vonatkoznak. Magyarországi, az AAT allélek gyakoriságát meghatározó, az egész országra kiterjedő, az egészséges magyar lakosságot jól reprezentáló, nagy esetszámú felmérés még nem készült. Célkitűzésünk az volt, hogy egészséges egyéneknél meghatározzuk a magyarországi AAT allélok gyakoriságát, majd a fenotípusok megoszlását és a kapott adatokat összevessük európai országok értékeivel.

## Anyagok

A vizsgált minták 789 magyar állampolgártól származtak. A férfiak aránya valamivel meghaladta a nőkéét. Valamennyi esetben a meghatározás bírósági javaslatra, apaság eldöntése céljából készült. A vizsgálatból kizártuk a vérkonoktól származó mintákat: egy ügy kapcsán több potenciális vérkonok közül csak egy személy adata került a vizsgálatba.

A vérvétel minden esetben az Igazságügyi Orvostudományi Intézetben történt. A vérvételt követően centrifugálással szérumban szeparáltunk, amit a mérésig –20 °C-on tároltunk. A mérésekre a vérvételt követően két héttel került sor.

## Módszer

Az AAT fenotípus meghatározását az Igazságügyi Orvostudományi Intézet Származásmegállapítási Laboratóriumában végeztük a *Jeppsson* által leírt, izoelektromos fókuszálással (23). A vizsgálat elve, hogy poliakrilamid gélen, megfelelően kialakított pH-gradiensben a fehérjék vagy származékaik izoelektromos pontjuk szerint szeparálhatók (11, 19). A vizsgálatot a Pharmacia LKB által gyártott Multiphor System automatikus, programozható készüléken végeztük. A vizsgálatokat ugyanaz a személy végezte és értékelte. A minták, illetve a sávok azonosítása részben vizuális összehasonlítással történt heterozigota kontrollok mellett. Magyarországon ez az egyetlen, ilyen céllal, ilyen vizsgálatot végző laboratórium, ezért a vizsgált személyek az egész ország területéről származtak. A fenotípus ismeretében számoltuk ki az allélfrekvenciákat.

## Eredmények

A talált Pi allélokat és azok gyakoriságát az 1. táblázat tartalmazza. Az egyes fenotípusokat és azok gyakoriságát a 2. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin allélok száma és előfordulási gyakorisága

Alfa <sub>1</sub> -antitripszin allél	Allélok száma	Allélok gyakorisága (%)
M	1534	97,21
Z	15	0,95
S	26	1,65
F	2	0,13
N	1	0,06
Összes	1578	100

2. táblázat: Az alfa<sub>1</sub>-antitripszin fenotípusok száma és azok gyakorisága

Alfa <sub>1</sub> -antitripszin fenotípus	Fenotípusok száma	Fenotípusok gyakorisága (%)
MM	748	94,8
MZ	13	1,65
ZZ	0	0
MS	22	2,79
SZ	2	0,25
SS	1	0,13
MF	2	0,25
MN	1	0,13
Összes	789	100

Az allélfrekvenciák alapján a PiZZ homozygota előfordulása 1:10 526 (Hardy–Weinberg-szabály), azaz a jelenlegi megközelítő 100 000/éves születésszám mellett évente 9 PiZZ homozygota születése várható (21). A PiSS homozygota várható előfordulása 1:6060, így évente 15 homozygota születése várható.



## Megbeszélés

Magyarországon az AAT kutatásának több évtizedes hagyománya van (16). A legtöbb felmérés célja az AAT-szint egészséges referenciaértékének meghatározása volt: a fenotípusra a mért értékek alapján következtettek.

Kiss 364 egészséges ember közül 2,8%-ban talált PiMZ heterozygota állapotnak megfelelő 60% alatti AAT-szintet (24). Baranyai 184 köldökzsinórvér vizsgálatakor PiZZ allélre utaló nagyon alacsony AAT-szérumszintet nem talált, viszont a minták 7%-ában mért PiMZ-re utaló alacsony AAT-szintet (1). Az Orvosi Hetilapban megjelent reflexiójában Endre – külföldi lapok alapján – még magasabb előfordulási arányt feltételezett: egy tömegszűrés szükségességének kérdése is felvetődött (16).

Az AAT-szintek alapján becsült PiZ allélgyakoriság többszöröse az általunk talált 0,95%-nak. Az eltérés oka feltehetően az, hogy az AAT-szint intraindividually is ingadozik (pl. gyulladásban magasabb), ezért az aktuális szint tájékoztató jellegű, és a fenotípusra nem feltétlenül lehet következtetni belőle.

Hazánkban nagy esetszámú Pi fenotípusvizsgálat egy ötéves magyar-német akadémiai együttműködés keretében történt. Felmérésükbe 10 magyar etnikum 12 populációjából 1333 embert vontak be. Egy esetben találtak PiZZ fenotípust. A PiMZ gyakorisága 3,7% volt. A PiM allél gyakoriságát 97,9%-nak, a Z allélét 0,6%-nak, míg az S allélét 1,4%-nak találták (2, 9, 10). A PiZ és S allél gyakorisága alig különbözött a két vizsgálatban, míg a Z allél gyakorisága saját vizsgálatunkban magasabb (0,95 %) volt.

Egy populációban az allélfrekvencia alapján számított homozygota illetve heterozygota arány pontosabb, mint a homo- és heterozygota személyek közvetlen vizsgálata. A PiZ allél az esetek 95%-ában heterozygotákban fordul elő, ezért amennyiben a mintában homozigota is szerepel, ez az eredmény torzulásához vezethet.

Munkánkban Magyarországon elsőként olyan nagy elemszámú mintán vizsgáltuk az AAT allél frekvenciáját, ami jól reprezentálja a magyar népeséget. Mivel az Igazságügyi Orvosszakértői Intézet Származásmegállapítási Laboratóriuma országos központ és az országban egyedülálló módon végzik az AAT fenotípus meghatározását apasági vizsgálat részeként, a vizsgált egyének az ország minden részéről származtak: foglalkozásuk, élőhelyük és etnikumuk jól reprezentálja a hazai viszonyokat. Eredményeink tehát a magyar AAT- allél fenotípusok előfordulási gyakoriságát jól tükrözik.

Nemzetközi összehasonlítás tekintetében saját értékeink jól illeszkednek a Hutchinson által leírt trendekhez (a Z allél gyakorisága Európában északról dél felé, az S allélé az Ibériai félszigettől kelet felé csökken). A 0,95%-os Z allél gyakoriság alapján Magyarország Európában a PiZ allél frekvenciájának tekintetében a középső (0,5–1,5%-os PiZ gyakoriság), az 1,65%-os PiS allélfrekvencia tekintetében az alsó

(1,0–2,0%-os PiS allélfrekvencia) sávban helyezkedik el (21, 22, 23). A szomszédos országok PiZ és PiS allél frekvenciája különbözik a magyarországi értékektől, attól függően, hogy melyik égtáj felé fekszik (12). Ausztriában (Tiro)l mind a PiS (2,25%), mind a PiZ (1,38%) allél frekvenciája magasabb (5). Köldökzsinórvérből, 741 lengyel újszülött vizsgálatával a PiS allél frekvenciája 0,94%-nak, a PiZ allél 0,67%-nak bizonyult, melyek alacsonyabbak vizsgálatunk értékeinél (25). A moszkvai arányok PiS (0,62 %), PiZ (0,48%) tekintetében jelentősen alacsonyabbak a magyarországi értékeknél (29).

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy nagyszámú, az ország egész területét lefedő vizsgálatunk szerint az AAH legsúlyosabb formáját előidéző PiZ allél előfordulási gyakorisága hazánkban 0,95%, míg a kisebb fokú funkcionális eltéréseket okozó PiS allél 1,65%. Ezek az eredmények európai viszonylatban átlagosak (PiZ allél), illetve alacsonyak (PiS allél). További vizsgálatok szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy ezen AAT fenotípusok milyen gyakorisággal fordulnak elő olyan Magyarországon több százezer embert érintő körökben, mint az idült májbetegség vagy az emphysema.

*Köszönetnyilvánítás:* Köszönettel tartozunk Kóssipos Patrícia-nak technikai segítségéért. A munka az OTKA T026218 segítségével készült.

**IRODALOM:** 1. Baranyai P., Barb E., Kardos M. és mtsai: Köldökzsinórvér alfa<sub>1</sub>-antitrypsin tartalmával kapcsolatos megfigyelések (előzetes közlemény). Orv. Hetil., 1976, 117, 1571-1572. – 2. Béres J.: Az antitrypsin-hiány magyarországi gyakorisága. Orv. Hetil., 1992, 133, 327. – 3. Blanco, I., Fernandez, E., Rodriguez, M. C. és mtsai: Frecuencias alelicas del gen de la alfa-1-antitrypsina en la población general de una comarca de Asturias. Medicina Clínica., 1999, 113, 366-370. – 4. Blank, C. A., Brantly, M.: Clinical features and molecular characteristic of alpha 1-antitrypsin deficiency. Annals of Allergy., 1994, 72, 105-120. – 5. Böhm, A., Cleve, H., Schönitzer, D. és mtsai: Alpha-1-Antitrypsin (Pi) types and subtypes in the Tyrolean population. Hum. Genet., 1983, 63, 193-194. – 6. Carrel, R. W., Lomas, D., Sidhar, S. és mtsai: Alpha 1-antitrypsin deficiency: A Conformational disease. Chest., 1996, 110 (6), Suppl. 243S-247S. – 7. Caeiro, B.: Genetic heterogeneity of alpha-1-antitrypsin in the Galician population. Anthropol. Anz., 1983, 41, 293-299. – 8. Chongsrisawat, V., Jantaradamee, P., Vivatvakin, B. és mtsai: Alpha 1-antitrypsin phenotype of children with liver disease in Thailand. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology., 1998, 16, 27-30. – 9. Czeizel, E., Benkmann, H. G., Goedde, H. W.: Genetics of the Hungarian population: Ethnic aspects, genetic markers, ecogenetics and disease spectrum. Spinger-Verlag – Akadémiai Kiadó, 1991. – 10. Czeizel E., Benkmann H. G., Goedde H. W.: Az ökögenetika magyarországi hasznosítása. Orv. Hetil., 1991, 132, 2131-2135. – 11. Dobos M., Szőnyi L.: Alfa<sub>1</sub>-antitrypsin fenotípusok meghatározása izoelektromos fókuszálással. Klin Kísér. Lab. Med., 1998, 25, 24-30. – 12. Durpetkova, M., Kozák, L., Mrskoš, A., és mtsai: Screening deficitu alfa-1-antitrypsinu v novorozenekém veku. Cs. Pediat. 1992, 47, 201-203. – 13. Dykes, D. D., Miller, S. A., Polesky, H. F.: Distribution of alpha 1-antitrypsin variants in a US white population. Hum. Hered., 1984, 34, 308-310. – 14. Eigenbrodt, M. L., McCashland, T. M., Dy, R. M. és mtsai: Heterozygous alpha-1-antitrypsin phenotypes in patients with end stage liver disease. Am. J. Gastroenterol., 1997, 94, 602-607. – 15. Endre L.: Az alfa<sub>1</sub>-antitrypsin klinikai jelentősége. Orvosképzés, 1975, 50, 307-316. – 16. Endre L.: Az alfa<sub>1</sub>-antitrypsin szűrővizsgálat jelentőségéről és egy újabb módszeréről. Orv. Hetil., 1976, 117, 3137-3138. – 17. Endre L.: Alfa<sub>1</sub>-antitrypsin hiányállapot előfordulása asthmás gyermekek között. Magyar Pediatr., 1978, 12, 411-419. – 18. Fonseca-Perez, T., Gonzalez-Coira, M., Arias, S.: Pi locus (alpha-1-an-



titrypsin) allelic frequencies in an Andean Venezuelan population. *Gene-Geogr.*, 1996, 10, 65-74. – 19. Guo, Y., Li, X., Huang, L.: Subtyping of group-specific component and protease inhibitor by rapid isoelectric focusing on PhastSystem. *Electrophoresis* 1996, 17, 537-539. – 20. Hjalmarsson, K.: Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in Sweden. *Hum. Hered.*, 1988, 38, 27-30. – 21. Hutchinson, D. C.: Alpha-1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir. Med.*, 1998, 92, 367-377. – 22. Iezzoni, J. C., Gaffey, M. J., Stacy, E. K. és mtsa: Hepatocytic globules in end stage hepatic disease: relationship to alpha-1-antitrypsin phenotype. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, 107, 692-697. – 23. Jeppson, J. O., Franzen, B.: Typing of genetic variants of -1-antitrypsin by electrofocusing. *Clin. Chem.* 1982, 28, 219-225. – 24. Kiss G.: Alfa-1-antitripszin szintre és mérsékelt alfa-1-antitripszin hiányos állapot gyakoriságára vonatkozó vizsgálatok. *Pulmonologia Hungarica* 1986, 39, 131-137. – 25. Kowalska, A., Rujner, J., Titenko-Holland, N. V., és mtsa: Alpha-1-an-

titrypsin subtypes in Polish newborns. *Hum. Hered.*, 1995, 45, 351-354. – 26. Saleh, H., Davrinche, C., Charlonet, R. és mtsa: Alpha-1-antitrypsin phenotypes in a population of Jordan. *Hum. Hered.*, 1986, 36, 192-194. – 27. Serfaty, L., Chazouilleres, O., Poujol-Robert, A. és mtsa: Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology.*, 1997, 26, 776-779. – 28. Shahid A., Siddiqui AA., Zuberi S.J. és mtsa: Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin. *J. Pak. Med. Assoc.*, 1995, 45, 245-246. – 29. Shurkal, A. V., Podogas, A. V., Altukhov, Y. P.: Genetic polymorphism and rare variants of alpha-1-antitrypsin in the population of Moscow. Research using isoelectric focusing on an ultrathin gel. *Genetika* 1984, 20, 2066-2069. – 30. Ying, Q. L., Zhang, M. L., Liang, C. C. és mtsa: Alpha-1-antitrypsin types in five Chinese national minorities. *Hum. Gen.* 1985, 71, 225-226.

(Szőnyi László dr., Budapest, Bókay J. u. 53. 1083)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,  
Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre időszerűbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

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

## A 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 életteni 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 x 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft





# A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel hypertoniás és egészséges serdülőkben (előzetes eredmények)

Settakis Georgios dr.<sup>1</sup>, Páll Dénes dr.<sup>2</sup>, Ficzere Andrea dr.<sup>1</sup>, Siró Péter dr.<sup>1</sup>, Katona Éva dr.<sup>2</sup>, Bereczki Dániel dr.<sup>1</sup>, Csiba László dr.<sup>1</sup> és Fülesdi Béla dr.<sup>3</sup>

Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika (igazgató: Csiba László dr.)

I. Sz. Belklinika (igazgató: Kakuk György dr.)<sup>2</sup>

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék (igazgató: Fülesdi Béla dr.)<sup>3</sup>

**Célkitűzés:** A szerzők előzetes eredményeket közölnek a „Debrecen Hypertension Study” keretében hypertoniás és egészséges serdülőkben végzett cerebrális vazoreaktivitás tesztheikről. **Módszerek:** Az a. cerebri media áramlási sebesség értékét vizsgálták nyugalomban és 30 másodperces légzésvisszatartás után transcranialis Doppler-vizsgálattal. **Eredmények:** A nyugalmi áramlási sebesség értékek szignifikánsan magasabbak voltak a hypertoniás csoportban, mint egészséges serdülőkben. A légzésvisszatartás hatására a hypertoniás csoportban a kontrollszemélyekhez képest alacsonyabb cerebrális vazoreaktivitás értékek igazolódtak. **Következtetések:** A szerzők megállapítják, hogy már a hypertonia e korai fázisában is kimutatható az agyi arteriolák funkciójának megváltozása.

**Kulcsszavak:** hypertonia, cerebrovascularis reaktivitás, transcranialis Doppler vizsgálat

**Assessment of cerebrovascular reactivity using the breath holding test in hypertensive and normotensive adolescents – preliminary results.** *Aim:* Authors report on preliminary results of cerebral vasoreactivity-tests performed in frame of the Debrecen Hypertension Study among hypertensive and healthy adolescents. *Methods:* Investigators measured blood flow velocities before and after 30 seconds of breath holding using transcranial Doppler sonography. *Results:* Blood flow velocities at rest were significantly higher in the hypertensive than in the healthy adolescent group. Breath holding induced less intensive cerebral vasoreactivity response in the hypertensive than in the normotensive group. *Conclusion:* It is concluded that altered arteriolar function of the cerebral arterioles can be detected already in this early stage of hypertension.

**Key words:** hypertension, cerebrovascular reactivity, transcranial Doppler sonography

Epidemiológiai adatok tanúsága szerint a fejlett országokban a populáció közel egyharmada szenved magasvérnyomás-betegségben (2, 13, 28), az esetek kb. 35%-a azonban felderítetlen (2). A cardio- és cerebrovascularis rendszert érintő megbetegedések ezért fontos népegészségügyi feladatot jelentenek az alap- és a klinikai ellátásban egyaránt. A hypertonia az agyi érbetegségek egyik legfontosabb rizikófaktora, egyes adatok szerint a stroke gyakorisága magasvérnyomás-betegségben szenvedőkben 8-szor magasabb, mint normotensív személyekben (34). Ráadásul a keringési rendszer betegségeinek manifesztációjára jellemző átlagos életkor hazánkban mindkét nemben egyre inkább a fiatalabb korcsoport felé tolódik el (33). Azokban az országokban, ahol évtizedekkel ezelőtt elkezdtek és következetesen végrehajtják a preventációs programokat, az elmúlt 30 évben a stroke gyakorisága 60, a coronariabetegségé 50%-kal csökkent (13).

Ugyancsak epidemiológiai adatok tanúsága szerint a serdülőkori hypertonia prevalenciája nem túl magas – irodalmi adatok szerint kb. 1–3% között van (29, 30), felismerése mégis nagy jelentőségű, hiszen a serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori magas vérnyomás vonatkozásában (3, 6, 20). A magasvérnyomás-betegségekre jellemző klinikai tünetek megjelenése ugyan döntően a felnőtt-

korra jellemző, már a serdülőkori elkezdi (4), és bizonyos esetekben már ebben az időszakban is igazolni lehet a kórboncolás során a másodlagos szervkárosodások jelenlétét (5, 12).

A másodlagos célszervkárosodások között az egyik legjelentősebb az agyi érrendszer károsodása. A hypertonia a cerebrális nagyerek atheroscleroticus elváltozásainak egyik legfontosabb tényezője. Igazolódott, hogy az arteria carotisokban mért intima-media vastagság jól jellemzi az atheroscleroticus folyamat progresszióját és korrelál a magas vérnyomás, valamint az egyéb rizikófaktorok súlyossági fokával is (1, 11, 24). A nagyerek elváltozásai mellett magasvérnyomás-betegségben az agyi arteriolák funkciózavarát is kimutatták (9, 15, 16). Feltételezhető, hogy az agyi arterioláinak megváltozott reaktivitásáért az érfalak fal/lumen arányának megváltozása mellett az endothelfüggő relaxáció zavara tehető felelőssé. Az eddigi vazoreaktivitás tesztekkel az is igazolódott, hogy az agyi arteriolák magasvérnyomás-betegség miatt megváltozott reakciókészsége megfelelő antihypertensív kezelés mellett normalizálódik (25).

Mind a hazai, mind a nemzetközi kutatócsoportok eddig kizárólag felnőttkori hypertoniában vizsgálták az agyi érszövődményeket, a serdülőkori magasvérnyomás-betegség agyi vérkeringésre kifejtett hatására vonatkozóan csak kevés adat áll rendelkez-



zésre. Munkánk célja ezért az volt, hogy az alábbi kérdéseket megválaszoljuk:

1. Különbözik-e a nyugalmi vérátáramlási sebesség az arteria cerebri mediában egészséges és hypertoniás serdülőkben?

2. Milyen változások jönnek létre az arteria cerebri media áramlási sebességében légzés-visszatartásos (breath holding, BH) teszt hatására az említett két csoportban?

3. Kimutatható-e különbség a hypertoniás és egészséges serdülők cerebrális vazoreaktivitásában?

## Vizgált személyek és módszerek

A „Debrecen Hypertension Study” (DHS) részeként 14 és 19 év közötti fiatalokat vizsgáltunk. A DHS eredeti célkitűzése az volt, hogy populáció alapú vizsgálattal megállapítsa a fenti életkorú fiatalokban a hypertonia pontprevalenciáját, feltérképezze a magasvérnyomás-betegség létrejöttéért felelőssé tehető rizikófaktorokat. Az adott periódusban a Debrecenben tanuló valamennyi középiskolás fiatal (számszerűleg 10 359) bevontuk a vizsgálatba.

A hypertonia diagnózisa: A vérnyomást Omron M4 digitális, oszcillometriás elven működő készülékkel mértük (Omron Healthcare GmbH, Hamburg, Germany). A vizsgálatokra ugyanabban az időpontban, az osztálytermekben került sor. Minden esetben 3 mérést végeztünk, az egyes mérések között 5 perc telt el. A továbbiakban a 3 mérést átlagoltuk, és a korábban ismertetett irányelveknek megfelelően az életkor, a nem és a testmagasság alapján 32 alcsoportot képeztünk (19). Ezen alcsoportok mindegyikében meghatároztuk a vérnyomás 90 percentilis értékét, melyet a későbbi feldolgozás során mint referenciát vettünk figyelembe. Ezt követően már csak azt az 1641 serdülőt vizsgáltuk tovább, akik vérnyomásértéke meghaladta a 90 percentilist. Ezekben a tizenévesekben 3 hónapos különbséggel még két alkalommal történt 3–3 vérnyomásmérés, azaz összesen 9 mérési érték átlagolásával erősítettük meg, vagy zártuk ki a magasvérnyomás-betegség fennállását. A kilenc mérést újra átlagoltuk, és összehasonlítottuk a teljes populáció 95 percentilis értékével. A magasvérnyomás-betegség diagnózisát azokban a serdülőkben tartottuk megalapozottnak, ahol vagy a systolés vagy a diastolés vérnyomás meghaladta a 95 percentilist. Ezek alapján 216 serdülő (a populáció 2,01%-a) bizonyult hypertoniásnak. A jelen vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott, a tervezett vazoreaktivitásteretekbe beleegyező 55 hypertoniás és 35 egészséges serdülő vett részt.

## Transcranialis Doppler-mérések

Az arteria cerebri media systolés, diastolés, átlagos áramlási sebesség értékeit mértük 50 mm-es mélységben DWL-Multidop T típusú transcranialis Dopplerrel. A pulzációs indexet a Gosling-formula szerint számítottuk: (systolés sebességérték–diastolés sebességérték)/átlagsebesség-érték. A méréseket hanyatt fekvő helyzetben, az ultrahang-készülék transducerét a temporális ablakra rögzítve végeztük. Először a nyugalmi áramlási sebesség értékeket rögzítettük, majd felszólítottuk a beteget, hogy normális belégzést követően 30 másodperces időtartamra tartsa vissza a lélegzetét (a vizsgáló személy jelezte, hogy újra normálisan lélegezhet). Azokban az esetekben, ahol a vizgált sze-

mély az első alkalommal nem tudta a szükséges időtartamig visszatartani lélegzetét, a tesztet úgy ismételtük meg, hogy folyamatosan közöltük a beteggel a hátralévő időt. A 30 másodperces légzésvisszatartás (BH) végén újabb transcranialis Doppler-mérés következett. Valamennyi vizsgálatot ugyanaz a személy (GS) végezte, aki a vizsgálat időpontjában nem tudhatta, hogy hypertoniás, vagy egészséges serdülőt vizsgál-e.

Statisztikai feldolgozás: Átlagértékeket és standard deviációt számoltunk. Az áramlási sebesség abszolút értékei mellett kiszámítottuk és statisztikailag elemeztük az a. cerebri media áramlási sebesség értékeinek a légzésvisszatartás hatására létrejövő %-os változását is. A minták eloszlását F-próbával ellenőriztük. Amennyiben az adatok normális eloszlásúnak bizonyultak, kétmintás t-tesztet, ha nem, Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk az eredmények összehasonlítására. A hypertoniás és egészséges személyek adatai közötti különbséget  $p < 0,05$  esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

## Eredmények

A vizgált személyek legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Noha a vizgált személyek életkora szignifikánsan magasabb volt a hypertenziós csoportban, mint egészséges serdülőkben, ez átlagosan féléves időtartamnak felelt meg. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők testtömegindexe jelentősen magasabb volt. A két csoport a nemek arányában nem különbözött egymástól. A 9 vérnyomásmérés systolés átlaga szignifikánsan magasabb volt a hypertoniás csoportban.

1. táblázat: A vizgált személyek legfontosabb klinikai jellemzői

	Hypertensio	Egészséges	p-érték
Kor (év)	16,2 ± 1,02	15,8 ± 0,66	< 0,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,89	20,1 ± 2,41	< 0,001
Ffi/Nő	27/28	16/19	NS
Systolés vérnyomás átlag (Hgmm)	140,2 ± 9,1	112,7 ± 8,8	< 0,001

NS = nem szignifikáns

A nyugalmi áramlási sebesség értékek összehasonlítása: az a. cerebri media átlagos és diastolés áramlási sebesség értéke szignifikánsan magasabb volt a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben. Ugyanakkor a két csoport között nem tudtunk különbséget kimutatni a systolés áramlási sebesség vonatkozásában. A két csoport között a pulzációs index jelentősen különbözött: a hypertoniás fiatalokban statisztikailag jelentősen alacsonyabb pulzációs indexet mértünk (2. táblázat).

Az áramlási sebesség értékek abszolút értékeinek összehasonlítása légzésvisszatartás után: A systolés, diastolés és átlagsebességek, valamint a pulzációs index abszolút értékei nem különböztek egymástól a hypertoniás és kontrollcsoportban a 30 másodperces légzésvisszatartás befejezésekor (3. táblázat).



**2. táblázat:** A nyugalmi áramlási sebességértékek összehasonlítása a hipertóniás és kontroll csoportban

	Hypertensio	Egészséges	p-érték
Systolés	1110,4 ± 28,4	111,3 ± 20,7	0,85
Átlag	74,2 ± 23,6	62,8 ± 14,4	< 0,01
Diastolés	47,6 ± 11,3	42,3 ± 11,2	< 0,05
Pulzációs index	1,03 ± 0,21	1,12 ± 0,2	< 0,05

**3. táblázat:** Az áramlási sebességértékek és a pulzációs index összehasonlítása a hipertóniás és kontroll csoportban 30 másodperces légzésvisszatartás után

	Hypertensio	Egészséges	p-érték
Systolés	117,7 ± 25,7	118,5 ± 25,7	0,88
Átlag	80,7 ± 24,7	75,7 ± 20,7	< 0,30
Diastolés	54,5 ± 16,1	54,3 ± 15,7	< 0,96
Pulzációs index	0,91 ± 0,22	0,87 ± 0,19	< 0,42

Az áramlási sebesség értékek %-os változása légzésvisszatartás után: A systolés és átlagsebességek %-os változása nem különbözött egymástól a hipertóniás és kontrollcsoportban. Ugyanakkor a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben a diastolés áramlási sebesség érték %-os változása szignifikánsan kisebb, a pulzációs index változása szignifikánsan nagyobb volt a hipertóniás, mint a normotensió fiatalokban (4. táblázat).

**4. táblázat:** Az áramlási sebességértékek és a pulzációs index %-os változása hipertóniás és kontroll személyekben

	Hypertensio	Egészséges	p-érték
Systolés	17,4 ± 9,3	11,3 ± 0,6	0,33
Átlag	19,3 ± 10,1	15,1 ± 12,4	< 0,14
Diastolés	22,8 ± 14,8	29,4 ± 23,2	< 0,01
Pulzációs index	21,9 ± 10,3	15,2 ± 12,5	< 0,01

## Megbeszélés

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy hipertóniás serdülőkben az a. cerebri media nyugalomban mért áramlási sebesség értéke szignifikánsan magasabb, mint normotensió serdülőkben. További megállapításunk, hogy az agyi erek vazoreaktivitása a magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiatalokban csökkent.

Az általunk az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség értékek megfelelnek a *Brouwers és mtsai* által ismertett referenciaértékeknek (7). A hipertóniás és nem hipertóniás személyek között nyugalomban a systolés sebesség érték kivételével vizsgálatunk során valamennyi áramlási paraméter (átlagsebesség, diastolés sebesség és pulzációs index) szignifikánsan különbözött a két csoport között. A korábbi vizsgálatok eredményei a nyugalmi áramlási sebesség értékek vonatkozásában nem egységesek: egyes szerzők azt találták, hogy hipertóniás és egészséges személyekben az agyi vérátáramlás ha-

sonló nagyságrendű (16, 26, 27), míg mások hozzánk hasonlóan azt találták, hogy magasvérnyomás-betegségben a nyugalmi áramlási sebesség értékek magasabbak (9, 35). A némileg ellentmondó eredmények magyarázata véleményünk szerint egyrészt az lehet, hogy az a. cerebri media áramlási sebesség értékei az életkor előrehaladtával csökkennek. *Lip-sitz és munkatársainak* megfigyelése szerint egészséges fiatalokban az áramlási sebesség értékek magasabbak, mint normotensió és hipertóniás idősokban, ugyanakkor a két utóbbi csoport áramlási sebesség értékei megegyeznek (14). Hasonló megfigyelésekről számolt be *Troisi* is (32). A hipertóniás betegek agyi hemodinamikai viszonyait tanulmányozó eddigi vizsgálatok során főleg az idősebb korcsoportba tartozó hipertóniás és egészséges személyeket válogattak be. Feltételezhető, hogy az életkor előrehaladtával elmosódnak a hipertóniás és magasvérnyomás-betegségben nem szenvedőkben fiatalabb korban az áramlási sebesség értékek vonatkozásában még meglévő enyhe különbségek.

Korábban több vizsgáló is beszámolt arról, hogy hipertóniás felnőttekben a hypo- és hypercapniás ingerekkel szembeni agyi vazoreaktivitás a kontrollszemélyekhez viszonyítva csökkent (9, 15, 16). A légzés-visszatartásos teszt során hypercapnia jön létre (17). Hypercapniás körülmények között végzett vizsgálataink során a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben a vazoreaktivitás az egészséges fiatalokhoz képest csökkent volt. A hipertóniáról közismert, hogy az agyi microvascularis funkciók (vasodilatatio és vazokonstriktio) megváltozását okozza. A folyamat hátterében az agyi arteriolák endotheliumfüggő relaxációjának csökkenése (18), valamint az agyi erek nyugalmi tónusának fokozódása állhat. A „remodelling” elmélet szerint a krónikusan magas vérnyomás az erek fal/lumen arányának növekedését, és ezáltal az arteriolák vasoconstrictio és vasodilatatio képességének csökkenését okozza (10, 21). Egyelőre nem tisztázott, mennyi időnek kell eltelnie ahhoz, hogy a magas vérnyomás hatására az agyi arteriolák területén e változások létrejöhessenek. Kétségtelen tény, hogy amennyiben a korábban magas vérnyomásos betegek antihypertensiv kezelést kapnak, a megváltozott vazoreaktivitás 3 hónappal a kezelés megkezdését követően normalizálódik (25). Feltételezhető tehát, hogy az agyi arteriolák tónusának a magasabb vérnyomásértékekhez való alkalmazkodása néhány hét, esetleg hónap alatt létrejön. Mivel az általunk vizsgált serdülők nagyobb hányadában a mi vizsgálatunk derítette fel a magas vérnyomást, a jelen vizsgálatban nem áll rendelkezésre elegendő adat a hypertonia fennállási idejéről.

Néhány mondatban meg kell említenünk az általunk alkalmazott módszer korlátait is. Az irodalmi adatokból ismert, hogy a légzés-visszatartásos tesztel mért vazoreaktivitás értékek variabilitása viszonylag nagy (31), ezt saját vizsgálataink során is megfigyeltük. Noha a légzés visszatartását követően a CO<sub>2</sub> parciális nyomása emelkedik, ennek mértéke jelentős mértékben függ a vizsgált személyek kooperációjától, a légzésvisszatartás technikájától és a vizsgált személy pulmonalis állapotától is (31). Vizsgálata-



taink során azért döntöttünk a normális belégzés követő 30 másodperces időtartamú légzésvisszatar-tás mellett, mert ez az időtartam már bizonyosan elegendő a megfelelő pCO<sub>2</sub>-szint létrejöttéhez, de a vizsgált személyek mindegyike számára még jól tole-rálható (17). A vizsgálat korlátainak tudható be, hogy a jelen eredmények elsősorban a patofiziológia tisztázására alkalmasak, az egyes kóros esetek felis-meréséhez a vizsgálat érzékenysége nem megfelelő. Ez a megfigyelésünk összhangban van a korábbi vizsgálok által leírtakkal is (17, 31).

Záró megjegyzések: kimutattuk, hogy hypertoni-ás serdülőkben az agyi vazoreaktivitás a hasonló ko-rú egészséges személyekkel összehasonlítva csök-ent. Munkánk egyik fontos következtetése az, hogy az agyi arteriolák működése a magasvérnyo-más-betegségnek már ebben a korai, cardio- és ce-rebrovascularis szempontból még tünetmentes fázi-sában is kimutatható. Az agyi erek megváltozott re-aktivitásának klinikai jelentőségét követéses vizsgá-latok hivatottak tisztázni. Populáció alapú szűrő-programok kidolgozása, a magas rizikójú betegek megfelelő követése és antihypertensív kezelése elen-gedhetetlen a hypertonia cardio- és cerebrovascula-ris szövődményeinek megelőzésében.

**IRODALOM:** 1. Baldassarre, D., Amato, M., Bondioli, A. és mtsai: Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke.*, 2000, 31, 2426-2430. – 2. Bandl, E., Boda, K., Sonkodi, S.: Hypertension screening in a dental surgery: a Hungarian study. *J. Hum. Hypertens.*, 1990, 4, 253-257. – 3. Beckett, L. A., Rosner, B., Roche, A. F. és mtsai: Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 135, 1166-1177. – 4. Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Hunter, S. M. és mtsai: Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. *Am. J. Med. Sci.*, 1989, 298, 141-151. – 5. Berenson, G. S., Wattigney, W. A., Bao, W. és mtsai: Epidemiology of early primary hypertension and implication for prevention: the Bogalusa Heart Study. *J. Hum. Hypertens.*, 1994, 8, 303-311. – 6. Brouhard, B. H.: Hypertension in children and adolescents. *Cleve Clin. J. Med.*, 1995, 62, 21-28. – 7. Brouwers, P. J., Vriens, E. M., Musbach, M. és mtsai: Transcranial pulsed Doppler measurements of blood flow velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy children and adolescents in relation to age and sex. *Ultrasound Med. Biol.*, 1990, 16, 1-8. – 8. Cho, S. J., Sohn, Y. J., Kim, G. W. és mtsai: Blood flow velocity changes in middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J. Neurol. Sci.*, 1997, 150, 77-80. – 9. Ficzer, A., Valikovic, A., Fülesdi, B. és mtsai: Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound.*, 1997, 25, 383-389. – 10. Fujii, K., Sadoshima, S., Okada, Y. és mtsai: Cerebral blood flow and metabolism innormotensive and hypertensive patients with transient neurologic deficit. *Stroke.*, 1987, 21, 283-290. – 11. Jeng, J. R.: Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2000, 13, 111-119. – 12. Kádár, A., Mózes, G., Illyés, G. és mtsai: World Health Organization and the World Heart Federation pathological determinants of atherosclerosis in youth study (WHO/WHF PBDA Study) 1986-1996. *Histomorphometry and histochemistry of atherosclerotic lesions in coronary arteries and the aorta in a young population. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 1999, 9, 220-227. – 13. Levy, D., Bairey Merz, C. N., Cody, R. J. és

mtsai: Hypertension Detection, Treatment and Control. *JACC.*, 1999, 34, 1360-1362. – 14. Lipsitz, L. A., Mukai, S., Hamner, J. és mtsai: Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke.*, 2000, 31, 1897-1903. – 15. Maeda, H., Matsumoto, M., Hougaku, H. és mtsai: Reactivity of ce-rebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: eva-luation by the transcranial Doppler method. *J. Hypertens.*, 1994, 12, 1200-1201. – 16. Magyar, M. M. T., Valikovic, A., Bereczki, D. és mtsai: Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc. Dis.*, 2001, 12, 186-191. – 17. Markus, H. S., Harrison, M. J. G.: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.*, 1992, 23, 668-673. – 18. Mayhan, W. G., Garaci, F. M., Heistad, D. D.: Impairment of en-dothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am. J. Physiol.*, 1987, 253, 1435-1440. – 19. *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hyper-tension Control in Children and Adolescents: Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adoles-cents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics.*, 1996, 98, 649-658. – 20. Nelson, M. J., Ragland, D. R., Syme, S. L.: Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 633-645. – 21. Nobili, F., Rodriguez, G., Marengo, S. és mtsai: Regional cerebral blood flow in chronic hyper-tension. A correlative study. *Stroke.*, 1993, 24, 1148-1153. – 22. Páll D., Settakis G., Katona É. és mtsai: Az arteria carotis interna in-tima-media vastagságának, valamint a szív különböző helyeken mért falvastagságának vizsgálata hypertoniás és egészséges ser-dülőkön. *Cardiol. Hung.*, in press. – 23. Páll D., Settakis G., Katona É. és mtsai: Az arteria carotis communisok intima-media vastagsá-gának összehasonlítása hypertoniás és egészséges serdülőkben. *Magy. Belorv. Arch.*, 2001, 54, 127-131. – 24. Pauletto, P., Palatini, P., DaRos, S. és mtsai: Factors underlying the increase in carotid in-tima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscl. Throm. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 1231-1237. – 25. Pieniazek, W., Dimit-row, P. P., Jasinski, T.: Comparison of the effect of perindopril and acebutolol on cerebral hemodynamics in hypertensive patients. *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, 2001, 15, 63-67. – 26. Rodriguez, G., Ar-vigo, F., Marengo, S. és mtsai: Regional cerebral blood flow in essen-tial hypertension: Data evaluation by a mapping system. *Stroke.*, 1987, 18, 13-20. – 27. Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhoj, E. és mtsai: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertensi-on. *Br. Med. J.*, 1973, 1, 507-510. – 28. Szegei J., Valikovic F., Gö-rögh S. és mtsai: A hypertoniabetegség epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. *Forum Medicorum.*, 1998, 5-7. – 29. *Task Force on Blood Pressure Control in Children: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. Pediatrics.*, 1987, 79, 1-25. – 30. *The Joint National Committee on Prevention D., Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, De-tection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Int. Med.*, 1997, 157, 2413-2446. – 31. Totaro, R., Marini, C., Bal-dassarre, M. és mtsai: Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc. Dis.*, 1999, 9, 142-145. – 32. Troisi, E., Attanasio, A., Matte-is, M. és mtsai: Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J. Neurol. Sci.*, 1998, 15, 115-119. – 33. Vargáné Hajdú P., Ádány R.: A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970-1997. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 601-607. – 34. Wolf, P. A., Cobb, J. L., D'Agostino, R. B.: Epidemiology of stroke. In *Stroke I-II.* Szerk.: Barnett, H. J., Stein, B. M., Churchill-Livings-tone., New York, 1986, 31. old. – 35. Zatik, J., Major, T., Aranyosi, J. és mtsai: Assessment of cerebral hemodynamics during roll over test in healthy and preeclamptic pregnant patients. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 8, 353-358.

(Fülesdi Béla dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012  
e-mail: fulesdi@jaguar.dote.hu)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy



## A méhnyakrákszűrések egészség-gazdaságtani elemzése

Boncz Imre dr.<sup>1</sup>, Sebestyén Andor dr.<sup>2</sup>, Pál Miklós dr.<sup>3</sup>, Sándor János dr.<sup>4</sup> és  
Ember István dr.<sup>4</sup>

Országos Egészségbiztosítási Pénztár (főigazgató: Matejka Zsuzsanna dr.)

Szakmapolitikai és Koordináló Főosztály, Budapest<sup>1</sup>

Dél-Dunántúli Térség, Pécs<sup>2</sup>

Gyógyító-Megelőző Ellátási Főosztály, Budapest<sup>3</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humán Közegészségtani Intézet  
(igazgató: Ember István dr.)<sup>4</sup>

**Bevezetés:** A méhnyakrák miatti magas halálozás csökkentésére kiváló lehetőséget jelentenek a szervezett nőgyógyászati rákszűrő programok. **Célkitűzés:** Az átszűrtség, a szűrési és kezelési költségek meghatározása, valamint a szervezett nőgyógyászati rákszűrés várható epidemiológiai és egészség-gazdasági nyereségének és költséghatékonyságának felmérése. **Módszerek:** A dolgozatban ismertetett adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2001. évi finanszírozási adatbázisából származnak. Az átszűrtséget a járóbeteg-szakellátásban használatos „29601 szűrő jellegű citológiai vizsgálat” kóddal határoztuk meg. A kezelési költségek a járóbeteg-szakellátás, az aktív és krónikus fekvőbeteg szakellátás költségeit, a gyógyszerek ártámogatásához nyújtott társadalombiztosítási támogatást és a keresőképtelenséggel (benne táppénz) kapcsolatos kiadásokat tartalmazzák. A szűrési program várható hozadékának meghatározását különböző szűrési intervallumok alkalmazásával modelleztük. **Eredmények:** Az átszűrtség 1999-ben 14,5%, 2000-ben 16,2%, 2001-ben 15,6% volt, míg az 1999-2001 évekre számított hároméves átszűrtség 35,7%-nak adódott. A méhnyak daganatok kezelési költsége 2001-ben 1 milliárd forint volt. Egy megmentett élet várható költsége mai szűrési jogszabályokkal számolva sikeres szűrési program esetén 16,6 millió Ft/élet (57 792 USD), míg kevésbé sikeres program esetén 33,8 millió Ft/élet (118 093 USD). Egy megmentett életév várható költsége a mai szűrési szabályokkal számolva sikeres szűrési program esetén 0,7 millió Ft/életév (2513 USD), míg kevésbé sikeres program esetén 1,5 millió Ft/életév (5134 USD). Következtetés: Az átszűrtség növelése kívánatos. A szűrési intervallum növelése a 25–65 éves korosztályban 2 vagy 3 évre jelentősen javítja a költséghatékonyságot.

**Kulcsszavak:** méhnyakrák, lakosságszűrés, átszűrtség, egészség-gazdaságtan, költséghatékonyság, egészségbiztosítás

**Health economics analysis of cervical cancer screening.** *Introduction:* To reduce the high mortality rate of cervical cancer there are organized, nation-wide mass-screening programmes. *Aim:* To assess the screening rate, the cost of screening and treatment and to calculate the expected epidemiological and economic gain and cost-effectiveness of mass-screening programme. *Methods:* The data derive from the financial database of the National Health Insurance Fund of Hungary from 2001. To assess the screening rate the authors used the code „No. 29601 cytological examination for screening” of out-patient care. The cost of treatment includes the cost of out-patient care, the acute and chronic inpatient care, the subsidies of medicines’ prices and the expenditure on disability to work (including sickness-pay). The expected benefits of the screening programme were modelled with changing the screening interval. *Results:* The screening rates for 1999, 2000 and 2001 were 14,5%, 16,2% and 15,6% respectively, while the 3 year screening rate for 1999-2001 were 35,7%. The cost of treatment of cervical cancer were around 1 billion Hungarian forint in 2001. The cost of one life saved according to the current screening strategy was 16,6 million Hungarian forints (57.792 USD) with a succesful screening programme, while with a less succesful program it was 33,8 million Hungarian forint (118.093 USD). The cost of one life year gained according to the current screening strategy was 0,7 million Hungarian forints (2.513 USD) with a succesful screening programme, while with a less succesful program it was 1,5 million Hungarian forint (5.134 USD). *Conclusion:* It is important to increase the screening rate. With increasing the screening interval for women aged between 25–65 from 1 year to 2 or 3 years, it improves the cost-effectiveness of screening programme.

**Key words:** cervical cancer, mass-screening, screening rate, health economics, cost-effectiveness, health insurance

A méhnyakrák azon daganatos megbetegedések közé tartozik, melyek viszonylag egyszerű módszerrel felismerhetők és jó eséllyel kezelhetők. Számos országban célzott, szervezett szűrővizsgálatokat indítottak és komoly eredményeket értek el a halálozás

csökkentése tekintetében. Hazánkban jelenleg a népjóléti miniszter 51/1997. (XII. 18.) NM rendelete, „A kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrő-



vizsgálatok igazolásáról" szabályozza a szűrővizsgálatok igénybevételenek rendjét (1), azonban a Népegészségügyi Program (11) 2002-re teszi a szervezett nőgyógyászati rákszűrés elindítását.

A méhnyakrák miatti halálozás tekintetében a magyar érték átlagosan kétszeresére magasabb az európai uniós országok értékeinél (18), az országon belül pedig jelentős egyenlenségeket találunk (23). Ez is jelzi, hogy olyan területről van szó, ahol azonnali beavatkozásra van szükség az egészségpolitika, a szakma és a finanszírozó oldaláról egyaránt.

Dolgozatunk célja, hogy a szervezett nőgyógyászati rákszűrések elindítása előtt meghatározzuk az átszűrtséget, a szűrési és kezelési költségeket, valamint felmérjük a szervezett nőgyógyászati rákszűrés várható epidemiológiai és gazdasági nyereségét, költséghatékonyágát.

## Adatok és módszerek

A hazai szakirodalomban kevés, de jó minőségű tanulmányt találunk az egyes szűrővizsgálatok költség-hatékonyságának meghatározásáról (12, 13). Az egészséggazdaságtani elemzések egységes hazai módszertani ajánlása csupán a közelmúltban készült el és jelent meg (2). Módszertani szempontból igyekeztünk betartani mind az újonnan megjelent magyar, mind a korábban publikált nemzetközi szakirodalomban megfogalmazott irányelveket (10, 26), ezektől annyiban térünk el, amennyiben a hazai adatgyűjtési lehetőségek ezt korlátozzák.

A méhnyakrákszűrés kapcsán szolgáltatást végzők számos tevékenységet számolnak el az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (továbbiakban OEP) felé, a hatályos szabálykönyv alapján (17). A nőgyógyászati leggyakrabban 4 járóbeteg-kódot használnak (42 500 kolposzkópos szűrés 200 pont, 19 161 mintavétel cervixváladékból 50 pont, 11 041 vizsgálat 500 pont, 42 790 szűrővizsgálati alappont 20 pont). A laboratóriumok pedig a 29 601 szűrő jellegű citológiai vizsgálat kódot használják (1210 pont) a minta citológiai vizsgálatokhoz. Az átszűrtséget meghatározásánál ezt az utóbbi kódot használtuk azon megfontolásból, hogy a nőgyógyászok által az előbbieken ismertetett kódok jelentése kisebb számot ad, mint a laboratóriumokban elvégzett citológiai vizsgálatok száma. Ugyancsak ezen citológiai kód használatát indokolja, hogy a nőgyógyászok részéről a nőgyógyászati rákszűréssel kapcsolatosan lejelenthető járóbeteg-kódokat illetően nincs egységes szakmai protokoll, ami a finanszírozásban is alapul szolgálhatna, így az egyes intézmények igen nagy eltérésekkel jelentik az általuk elvégzett nőgyógyászati rákszűrés tevékenységeket. Az Egyesült Királyság átszűrtségi értékeit angol statisztikai kiadványból merítettük (15).

A méhnyakdaganatok 2001. évi kezelési költségeit (1. táblázat és 2. ábra) az OEP finanszírozási adataiból a Betegségek Nemzetközi Osztályozása X. verzió (16) (továbbiakban BNO) szerinti bontásban (C53: A méhnyak rosszindulatú daganata, D06: A méhnyak in situ carcinomája, D26.0 Méhnyak jóindulatú daganatai) válogattuk le. A költségek tartalmazzák a járóbeteg-szakellátás, az aktív és krónikus fekvőbeteg szakellátás költségeit, a gyógyszerek árához nyújtott társadalombiztosítási támogatást és a keresőképtelenséggel (benne táppénz) kapcsolatos kiadásokat. A keresőképtelenséggel kapcsolatos kiadásokat indirekt úton tudtuk meghatározni. A Keresőképtelenségi Monitoring

Rendszer elindítása óta lehetőség van a BNO alapú adatgyűjtésre (3), így a hivatkozott BNO-kódokhoz tartozó keresőképtelenségi napokat határoztuk meg, majd a keresőképtelenségben töltött napok számához rendeltük a kiadásokat, átlagosan 1500 Ft/nap költséggel számolva (19).

A 2001. éves szűrési költségek megállapítására a nőgyógyászati rákszűrés kapcsán a szolgáltatók által az OEP felé általában elszámolt, az előzőekben részletezett 5 járóbeteg-kódot vettük, melyek együttes pontértéke 1980 pont. Egy járóbeteg pont átlagos 2001. évi forintértékét 0,92 Ft-nak tekintettük. A 2001. éves szűrési és kezelési költségek összetételénél (2. ábra) a szűrési költségeket az átszűrtséget függvényében változtattuk 0–100% között. A szűrési költségeket három verzióban számoltuk ki. Az első esetben a jelenleg hatályos szűrési szabályok szerint (25–54 év között évente, 55–65 év között kétfévente), a második esetben a 25–65 év között kétfévente, míg a harmadik esetben a 25–65 év között háromévente végzett szűrővizsgálatokkal kalkuláltunk (2. ábra). A szűrési költségek között nem vettük figyelembe a nem OEP-forrásokból finanszírozott tételeket (útiköltség, adminisztrációs költség).

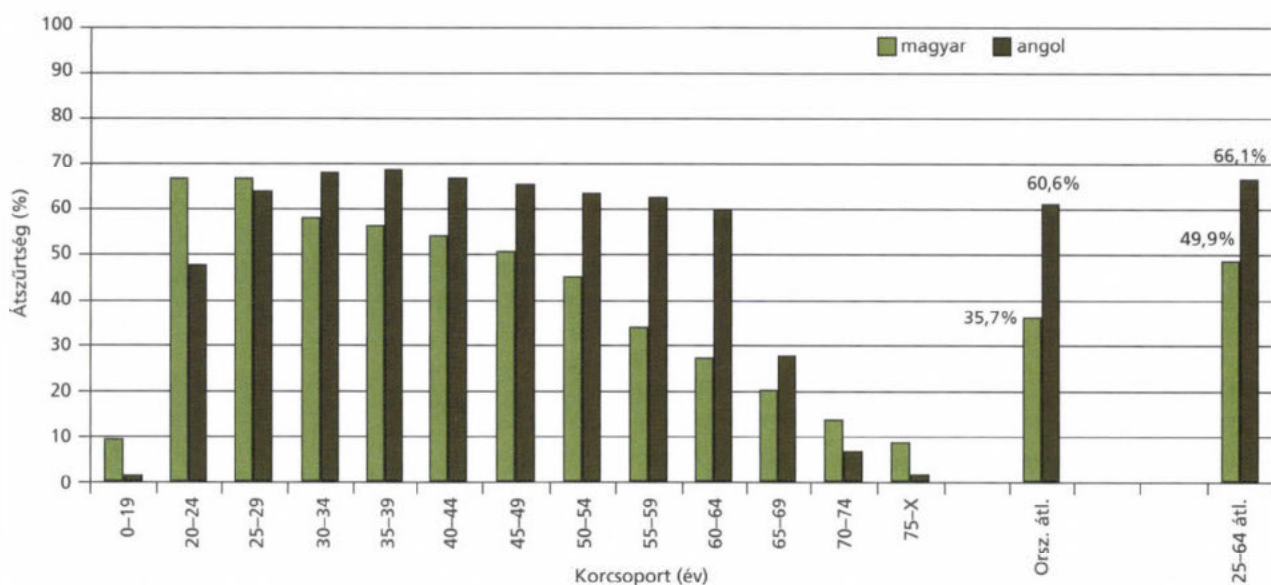
A szervezett szűrési program 10 év alatti várható nyereségének meghatározásánál használt modellben az első év átszűrtségi értékét 16%-nak vettük, majd évente 1%-ponttal növeltük, így a 10. évben 25%-os éves átszűrtséget érhető el, ami éves és hároméves szinten is közelíti az angol átszűrtségi értékeket. A modellben a megmentett életek és életevek meghatározása szempontjából kétféle scenáriót használtunk. Az optimista verzió (angol trend) szerint a magyar méhnyakrák miatti mortalitás a szervezett szűrés elindítását követő 10 évben ugyanazt a mintázatot követi, mint az angol mortalitáscsökkenés a szervezett nőgyógyászati rákszűrés angol bevezetése utáni 10 évben, ahol az 1988-as 2170-ről 1998-ra 1336-ra, vagyis 38,43%-kal csökkent a halálozás. A pesszimista verzió (magyar trend) szerint a szűrési program nem éri el a kívánt hatást, és a méhnyakrák miatti mortalitás csökkenése a magyarországi 1988–1998. közötti csökkenés szerint alakul, amikor is 602-ről (1988) 484-ra (1998), vagyis 19,60%-kal csökkent a halálozás. Mindkét verzió esetén a méhnyakrák miatti magyarországi halálozás kiinduló értékének a 2000. évi 470 halálesetet vettük, és ehhez viszonyítva számoltuk a várható megmentett életek számát. A méhnyakrákszűrések következtében megmentett életevek számát a szakirodalom 23 életév/ eset értékben adja meg (22). 2000-ben Magyarországon méhnyakrák miatt meghalt, 25–65 év közötti nők átlagos életkora 48,6 év (KSH) volt. Ugyanezen évre vonatkozó születéskor várható élettartam 75,6 év volt. A modell 10 éve alatti szűrési költségek, a megmentett életek és a megmentett életevek számításánál egyaránt 5%-os diszkontrátát alkalmaztunk.

A dolgozatban a magyar adatokat általában az angol adatokhoz hasonlítjuk, mivel itt komoly múlttal rendelkeznek a szervezett méhnyakrákszűrések területén, és eredményeik, valamint problémáik a szakirodalomban jól dokumentáltak. Másik oldalról az angol intervenció sikeresnek mondható, hiszen míg az 1970-es évek elején a magyar és angol standardizált halálozási arány közel azonos volt, addig az 1990-es évek végére az angol érték már csak fele volt a magyaroknak (4).

## Eredmények

Méhnyakrák szempontjából a lakosság számított átszűrtsége 1999-ben 14,5%, 2000-ben 16,2%, míg 2001-ben 15,6% volt. Az 1999–2001 évekre vonat-





1. ábra: Méhnyakrák hároméves (1999–2001) átszűrési mutató Magyarországon és az Egyesült Királyságban korcsoportos bontásban

1. táblázat: A méhnyakdaganatok OEP által kifizetett kezelési költségei 2001-ben

Tétel	C53 A méhnyak rosszindulatú daganata	D06 A méhnyak in situ carcinómája	D26.0 Méhnyak (A méh egyéb jóindulatú daganatain belül)	Összesen
Járóbeteg-szakellátás	69 034 605 Ft	6 344 450 Ft	33 891 245 Ft	109 270 300 Ft
Aktív fekvőbeteg-szakellátás	564 944 486 Ft	34 664 503 Ft	2 260 085 Ft	601 869 074 Ft
Krónikus fekvőbeteg-szakellátás	5 653 010 Ft	47 520 Ft	0 Ft	5 700 530 Ft
Táppénz	118 405 500 Ft	15 801 000 Ft	31 095 000 Ft	165 301 500 Ft
Gyógyszer	147 163 152 Ft	12 144 403 Ft	938 523 Ft	160 246 078 Ft
Összesen	905 200 753 Ft	69 001 876 Ft	68 184 853 Ft	1 042 387 482 Ft

kozott hároméves átszűrési mutatót az 1. ábra mutatja be. A magyar adatokat az Egyesült Királyság adataival összehasonlítva látható, hogy a fiatalabb (0–19, 20–24, 25–29) és az idősebb (70–74, 75 év feletti) korcsoportokban a magyar átszűrési mutatók magasabbak, mint a hasonló angol értékek. A 30–64 éves korcsoportokban azonban a magyar átszűrési mutató fokozatosan csökken, 60%-ról 25%-ra, míg az angol mutató még a 60–64 éves korcsoportban is 60% felett van.

A méhnyakdaganatok kezelési költségeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A kezelési költségek a 2001. évben meghaladták az 1 milliárd forintot, s ezen összeg jelentős részét (905,2 millió forint) a rosszindulatú daganatok kezelése képezte. Mind a rosszindulatú daganatok (C53), mind az in situ carcinoma (D06) esetében a költségek jelentős részét az aktív fekvőbeteg-szakellátás költségei tették ki. A jóindulatú daganatok esetében (D26.0) azonban a kezelési költségek jelentős része a járóbeteg-szakellátásban jelentkezett.

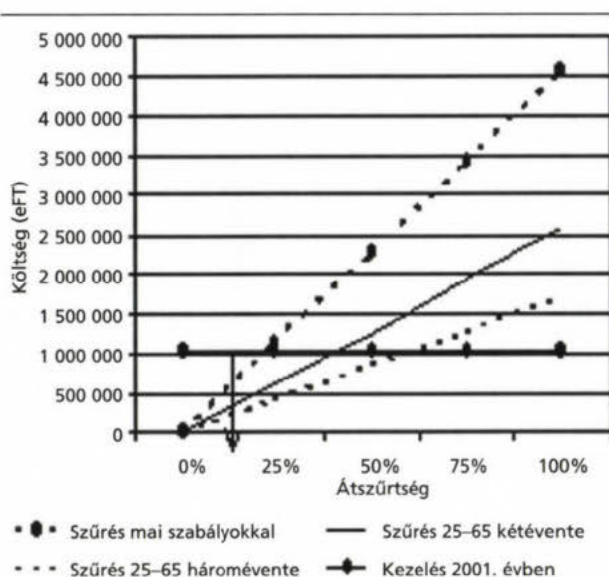
Az egyéves szűrési és kezelési költségek statikus összehasonlítását a 2. ábra mutatja. A ma érvényes szabályok szerint a 2001. évi kezelési költségeket a szűrési költségek 22,8%-os átszűrési esetében érik

el, ennél magasabb átszűrési mutató pedig már a szűrési költségek jóval meghaladják a kezelési költségeket. Amennyiben a 25–65 év közötti nők körében 2 évente végezzük a szűréseket, a kezelési és szűrési költség görbe 40,6%-os, míg 3 évente végzett szűrések esetében 60,9%-os átszűrési mutatót metszi egymást.

A megmentett életek várható költségvonatát a 2. táblázat ábrázolja. A megmentett életek várható száma a pesszimista verzió – vagyis amikor a szűrési program nem igazán éri el a várható és kívánatos hatást – szerint a szűrési program beindítását követő 10 év alatt összesen 523. Ugyanezen szám az optimista verzió – vagyis amikor a magyarországi méhnyakrákmortalitás követi az angol mintát – szerint 1065. A különbség tehát óriási, mind erkölcsi értelemben, mind ennek anyagi vonatását tekintve. Tekintettel a méhnyakrák-mortalitás korcsoportos jellemzőire, a halálozás mintegy 55,7%-a esik a szűréssel érintett korcsoportokra (25–65 év). Mivel a szűrési program célcsoportja ugyanezen korosztály, így a további számítások szempontjából csak a célkorosztályra eső várható halálozási nyereséget vettük figyelembe, és azt is a már említett 5%-os diszkontráta alkalmazásával. Egy megmentett élet várható



költsége a mai szűrési szabályok szerint 33,8 millió forint körül alakul a pesszimista, míg 16,6 millió forint körül az optimista verzió szerint. Amennyiben a



2. ábra: Az OEP tényleges kiadásai méhnyakrák kezelésével kapcsolatban 2001. évben (15,6%-os átszűrtség) és a szűrési program várható éves költsége változó átszűrési és különböző szűrési intervallum mellett

2. táblázat: A méhnyakrák-szűrővizsgálatok révén megmenthető életek költségvonzata 2001-es árakon és átlagárfolyamokon

Szűrési jellemzője	Megmentett élet költség	
	magyar trend	angol trend
Mai szabályokkal	33 838 232 Ft	16 558 635 Ft
25-65 év között kétévente	19 034 055 Ft	9 314 256 Ft
25-65 év között háromévente	12 689 370 Ft	6 209 504 Ft
Mai szabályokkal	118 093 USD	57 788 USD
25-65 év között kétévente	66 427 USD	32 506 USD
25-65 év között háromévente	44 285 USD	21 671 USD
Mai szabályokkal	131 830 EUR	64 511 EUR
25-65 év között kétévente	74 155 EUR	36 287 EUR
25-65 év között háromévente	49 437 EUR	24 192 EUR

USD = amerikai dollár; EUR = euro

3. táblázat: A méhnyakrák-szűrővizsgálatok révén megmenthető életek költségvonzata 2001-es árakon és átlagárfolyamokon

Szűrési jellemzője	Megmentett élet költség	
	magyar trend	angol trend
Mai szabályokkal	1 471 227 Ft	719 941 Ft
25-65 év között kétévente	827 568 Ft	404 968 Ft
25-65 év között háromévente	551 712 Ft	269 978 Ft
Mai szabályokkal	5 134 USD	2 513 USD
25-65 év között kétévente	2 888 USD	1 413 USD
25-65 év között háromévente	1 925 USD	942 USD
Mai szabályokkal	5 732 EUR	2 805 EUR
25-65 év között kétévente	3 224 EUR	1 578 EUR
25-65 év között háromévente	2 149 EUR	1 052 EUR

USD = amerikai dollár; EUR = euro

szűrési szabályok a kétévente ismétlődő szűrővizsgálatokat preferálják, akkor a költségek 43,7%-kal csökkennek, a háromévente végzett szűrővizsgálatok esetén pedig 62,5%-kal mérséklődnek.

A megmentett életek költsége szintén jelentős különbséget mutat a két verzió szerint (3. táblázat). Optimális esetben, a mai szűrési szabályokkal egy megmentett élet költség 719 941 Ft, míg a pesszimista verzió szerint 1 471 227 Ft. A szűrési gyakoriság változtatásával ezen költségek is jelentős mértékben csökkenthetők.

## Megbeszélés

A sikeres lakossági szűrőprogram alapfeltétele a compliance fokozása. A fiatalabb korosztályokban (25-34) nincs nagy gond az átszűrtséggel már most sem, azonban az idősebb korosztályok felé haladva az átszűrési jelentősen csökken, melynek növelése kívánatos. Az átszűrési növelésénél az új páciensek megjelenését kell preferálni, mivel hazánkban igen magas azok aránya, akik egy éven belül több nőgyógyászati szűrővizsgálaton is részt vesznek (5).

A szűrési programok eredményeinél logikus várakozás az átszűrési növelése és a betegség mortalitásának csökkenése. Angliai tapasztalatok azt mutatják, hogy a szervezett szűrővizsgálatok beindítása és a háziorvosok anyagi ösztönzése jelentősen hozzájárult az átszűrési növekedéséhez. A mortalitás csökkenése is egyértelműen megfigyelhető, bár az idősebb korosztályok esetében a mortalitáscsökkenés független a szűréstől (21).

A méhnyakrák esetében hazánkban nagy aránytalanság tapasztalható a vélelmezhető szűrési és a tényleges kezelési költségek között (1. ábra). Ennek oka elsősorban abban rejlik, hogy a jelenlegi szabályok szerint nemzetközi mértékkel mérve igen nagy gyakorisággal végzünk szűrővizsgálatokat. A szűrési gyakorisága és az invazív cervixrák gyakoriságának csökkenése közötti összefüggés (szűrés 1 évente: 93,3%-os gyakoriságcsökkenés, szűrés 2 évente 93,3%-os csökkenés, szűrés 3 évente 91,4%-os csökkenés, szűrés 5 évente 83,9%-os csökkenés) szerint minimális különbség van az 1, 2, 3 vagy akár 5 évente végzett szűrővizsgálatok megelőző hatása között (7).

A szervezett szűrési programok kapcsán két alapvető kérdés fogalmazódik meg. Egyik oldalról világosan definiálni kell a szűrési intervallumokat, vagyis pontosan meg kell mondani, hogy milyen gyakorisággal végezzük a szűréseket. Ebben a tekintetben számos ország (pl. Dánia, Hollandia) már a 3 éves szűrési intervallum 5 évre történő növelését fontolgatja (20). Másik oldalról viszont azt is definiálni kell, hogy kiket vonjunk be a szűrési programba, azaz melyik korosztályok és/vagy melyik rizikó-csoportok számára szervezzük a szűrést. Angliában komoly szakmai viták folynak arról, hogy az 50 év feletti korosztályokat kiemeljék a szűrtek köréből (25). Vannak köztes megoldások is, mint például



Svédországban, ahol – már az 1960-as években elkezdtek a szervezett méhnyakrákszűrést – az 1998 óta érvényes új irányelvek szerint 23–50 év között 3 évente, míg 50–60 év között 5 évente végeznek szűréseket (8). A megfelelően költséghatékony szűrési stratégia kialakítása igen nehéz. Nemzetközi összehasonlító tanulmányok azt mutatják, hogy az 500 megvizsgált stratégia közül 15 bizonyult igazán költséghatékonyak (27). Tehát a szűrések gyakorisága és az érintett lakosság körének nagysága alapvető fontosságú a program költséghatékonyasága szempontjából.

Ehelyütt is hangsúlyozni szükséges, hogy a finanszírozó számára nem csupán a költségek abszolút nagysága érdekes, hanem az adott forrásokból kihozható legnagyobb egészségnyereség. A szűkös források mellett ugyanis racionális, szakmai bizonyítékokon alapuló döntéseket kell hozni, melyek révén a társadalom számára a leghatékonyabban sikerül felhasználni az egészségügyi célra fordított forrásokat.

Azt sem szabad elfelejteni, hogy a szakmai módszertan is jelentős hatással lehet a szűrés eredményére (6), amit azonban a szakmai szervezeteknek kell tisztázni. Az egyes újabb technikai megoldások (pl. humán papillomavírus szűrés) rutinszerű alkalmazása jelentősen növeli a költségeket, és alacsony többletzhodéka miatt költséghatékonyasága gyenge.

Hazai vonatkozásban a szervezett szűrővizsgálatok elindításával kapcsolatban komoly előkészítőmunka folyt az elmúlt években (9), melynek eredményeit a program elindításakor remélhetően felhasználják.

A finanszírozó oldalán valós problémaként jelentkezik a szervezett szűrések költségvonzatának biztosítása, ugyanis bármennyire is tartja magát az a vélekedés, hogy a szűrés olcsó, attól még igen komoly költségvonzata van az egyes szűrési programoknak (14). Amennyiben ezeket nem biztosítják többletforrásként az OEP számára, akkor a szervezett szűrővizsgálatok költségvonzata a meglévő OEP-kasszát terheli. Ugyanakkor a szűrési programok elindításakor nem csupán a szűrési költségek jelentkeznek többletkiadásként, hanem a kiszűrt esetek kezelése is, melyek forrásvonzatának rendezése szintén kívánatos lenne a program indításakor.

Ugyancsak meg kell említenünk, hogy a házi orvosok aktív szerepvállalása nélkül ma nehéz sikeres szűrőprogramot elképzelni Magyarországon. Amennyiben elfogadjuk a magyar házi orvosok hivatalosan deklarált szerepének súlyát a betegek ellátásában, gondozásában, illetve tágabban értelmezve a beteg sorsának menedzselésében, akkor ezen szerephez feltétlenül hozzátartozik a prevencióban való meghatározó részvétel. A házi orvosok szerepének fontosságát szűrőprogramok esetében (pl. emlőszűrés) irodalmi adatok igazolják (24).

**IRODALOM:** 1. 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet A kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról, Magyar Közlöny 1997/114. szám, 1997. december 18. – 2. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny 2002/11. szám, 2002. május 23. – 3. *Boncz I., Flámis L., Györfvári S.:* BNO alapú keresőképtelenségi adatgyűjtés tapasztalatai Vas megyében. LAM, 2002, 12, 315-320. – 4. *Boncz I., Sebestyén, A., Donka-Verebes, É.:* Comparative analysis of cervical cancer and screening in the United Kingdom and Hungary. United Kingdom Public Health Association, 10<sup>th</sup> Annual Public Health Forum, Glasgow, 2002. – 5. *Boncz I., Sebestyén, A., Pál, M. és mtsa:* Calculation of cervical cancer screening rate by using the data of Health Insurance Fund, *Ceska Gynekol.*, 2002, 67 (Suppl. 2), 49-50. – 6. *Cseh I., Dancsó J., Thürmer A. és mtsai:* Különböző citológiai anyagvevő eljárások hatása a cervix szűrés eredményességére. *Magy. Nőorv. L.*, 1998, 61, 135-142. – 7. *Day, N. E.:* The epidemiological basis for evaluating different screening policies pp. 199-212. In *Screening for cancer of uterine cervix.* Szerk.: Hakama, M., Miller, A. B., Day, N. E. és mtsai. International Agency for Research on Cancer (IARC) Publications, Lyon, 1986, No. 74. 199-212. old. – 8. *Dillner, J.:* Cervical cancer screening in Sweden. *Eur. J. Cancer*, 2000, 36, 2255-2259. – 9. *Döbrössy L. (szerk.):* Szervezett szűrés az onkológiában: minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2000. – 10. *Drummond, M. F., Jefferson, T. O.:* Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *Brit. Med. J.*, 1996, 313, 275-283. – 11. „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010.” Egészségügyi Közlöny, 2001/16. szám, 2001. augusztus 21. – 12. *Gulácsi L., Kovács A.:* Költséghatékonyaság: PSA szűrés. Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1997, 35, 381-387. – 13. *Gulácsi L.:* Az emlőrákszűrés lehetséges haszna és költsége hazánkban; hatékonyság és eredményesség. Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1999, 37, 279-299. – 14. *Lampé Zs., Sebestyén A., Boncz I. és mtsa:* A preventív szűrővizsgálatok költségvonzatának értékelése egészségbiztosítási szempontból. Népegészségügy, 2000, 81, 4-8. – 15. *Lancucki, L., Sheerman-Chase, D., Wise, S. (szerk.):* Cervical Screening Programme, England: 2000–2001. *Statistical Bulletin*, 2001/22. – 16. Népjóléti Minisztérium: Betegségek Nemzetközi Osztályozása X. verzió. Budapest, 1998. – 17. Népjóléti Minisztérium: Szabálykönyv a járóbeteg szakellátás tevékenységi kódlistájának alkalmazásáról. Budapest, 1998. – 18. OECD Health Data 2001. OECD, Paris, 2001. – 19. Országos Egészségbiztosítási Pénztár: Statisztikai Évkönyv 2001. OEP, Budapest, 2002. – 20. *Olesen, F.:* Detecting cervical cancer: the European experience. *HKMJ*, 1999, 5, 272-274. – 21. *Quinn, M., Babb, P., Jones, J. és on behalf of the United Kingdom Association of Cancer Registries:* Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *Brit. Med. J.*, 1999, 318, 904-908. – 22. *Richter-Boe, K. E., Humphrey, L.:* Screening for cancers of the cervix and breast. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 2405-2410. – 23. *Sándor J., Bűcs G., Szűcs M. és mtsai:* Méhnyakrákos halálozás területi különbségei a Dél-Dunántúli régióban. Népegészségügy, 2000, 81, 16-23. – 24. *Sebestyén A., Boncz I., Pál M. és mtsa:* Az emlőszűrő vizsgálatok helyezte a dél-dunántúli régióban. Egészségügyi Menedzsment, 2001, 3, 86-91. – 25. *Sherlaw-Johnson C., Gallivan S., Jenkins D.:* Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *Brit. Med. J.*, 1999, 318, 356-361. – 26. *Udvarhelyi, S., Colditz, G. A., Rai, A. és mtsa:* Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are methods being used correctly? *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 238-244. – 27. *van Den Akker-Van Marle, M. E., van Ballegooijen, M., van Oortmarssen, G. J. és mtsai:* Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94, 193-204.

(Boncz Imre dr., Budapest, Váci út 73/a 1139  
e-mail: boncz.i@oep.hu)

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

Szkrjabin





**EPREX**<sup>®</sup>  
epoetin alfa

EPO0301AD02

SerWise Studio

100 %-os TB támogatással \* rendelhető +

- Emlődaganat adjuvans-, neoadjuvans-, vagy első vonalú, platina- és nem platinabázisú
- Ovarium daganat platinabázisú,
- Here daganat cisplatin alapú kemoterápiája mellett
- FIGO II/B-III/B stádiumú cervix daganat,
- II-III stádiumú fej-nyak daganat radioterápiája előtt és közben
- Myeloma multiplex és kis malignitású non-Hodgkin lymphoma terápiája során kialakult krónikus anaemia kezelésére.

\* 2. sz. melléklet az I/2003 ESZCSM rendelethez, 9/o. pont

+ onkológus, haematológus, sugárterápiás szakorvos



**JANSSEN CILAG**

division of Johnson & Johnson Kft.

West Gate Business Park  
H-2045 Törökbálint, Tó park  
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: janssen@jn.hu, jnj.com

ORTHO BIOTECH



## Belgyógyászat

**Az őssejtek – tudományos, orvosi és politikai kérdések.** Weissman, I. L. (Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305-5323, USA): *N. Eng. Med.* 2002, 346, 1576-1579.

Az őssejtek tulajdonságainak megismerése nemcsak tudományos probléma, de a politika és a közvélemény is sokat foglalkozik vele, elsősorban ezeknek a sejteknek a klinikai és tudományos felhasználhatóságát illetően.

*Milyen tulajdonságai vannak az őssejteknek? Az őssejtek önmaguk megújítására, tehát újabb őssejtek létrehozására, valamint utódsejtek, ezáltal érett, működőképes végsejtek képzésére képesek.*

Az embrió blastocysta stádiumában a sejtek egy része, a pluripotens őssejt az, amelyből az összes szomatikus és csírasejt származik. A pluripotens embrionális őssejt tehát a csírasejteket és a szövetspecifikus őssejteket képezi, szövetspecifikus őssejtekből alakulnak ki a különböző szervek az embrionális élet során, majd ugyanezen őssejtek a születés után a szövetek megújulását biztosítják. Feltehetően minden szövet számára saját, egyedi szövetspecifikus őssejt létezik.

*Változhat-e felnőttkorban a szövetspecifikus őssejtek sorsa, természetete? Gyakorlatilag hetente jelennek meg közlemények arra vonatkozóan, hogy valamely szöveti őssejt a keringéssel más szervhez eljutva alkalmazkodni fog az utóbbi szövet tulajdonságaihoz, és ún. „transzdifferentiálódás” jön létre. Ez az átalakult őssejt nemcsak megtapad a kérdéses szövetben, hanem ott az utóbbi szövetre jellemző utódsejteket is képes létrehozni. Nagyon fontos azonban annak a kérdésnek az eldöntése, hogy valóban egy szövetspecifikus őssejt transzdifferentiálódásáról van szó, vagy egy vándorló őssejtről, mely pl. a vérről a szívből a csontvelőbe áramlik, azután vissza a csontvelőből a szívébe.*

*Humán embrionális őssejtek a tudományban és orvoslásban.* A kutatások területén legfontosabb a génexpresszió változásának vizsgálata a

pluripotens és a szövetspecifikus állapot közti lépésekben. A jelenleg elérhető embrionális őssejtvonalak igen fontosak a gyógyszerkutatásban és a sejt alapú ún. génterápiában, azonban a további kísérleti munkákhoz új sejtvonalakra is szükség lehet.

*Hogyan lehet őssejtvonalakat létrehozni? A leginkább járható út a szomatikus sejtek sejtmagjainak beültetése („magtranszplantáció”). Ha ezután ezeket a sejteket oszlásra lehet bírni, a szomatikus sejtanyag tulajdonságainak megfelelő sejtvonallal hozható létre.*

*Etikai és politikai kérdések.* Jelenleg még számos ellenérzés van az *in vitro* megtermékenyítésre izolált embriókból történő őssejtvonalak kialakításával kapcsolatban. Ez az álláspont feltehetően változni fog, hiszen 25 évvel ezelőtt még a rekombináns DNS-technológiával készített gyógyszerekkel szemben is ellenállás volt, azóta pedig az inzulinok, interferonok, erythropoetin és kolóniasztimuláló faktorok is ezzel a módszerrel készülnek. Az eljárások megítélése politikai és etikai szempontból rendkívül különböző földrészeként, vagy akár egymáshoz közeli országokban is.

A szerző részletesen tárgyalja a jelenlegi amerikai helyzetet, minthogy a probléma részletei az amerikai szenátus előtt vannak. Bush elnök bioetikai tanácsot nevezett ki, amely a kérdéssel foglalkozik, ebben a testületben azonban igen kis számban vannak csak kutatók és orvosok. Amennyiben más országokban az Egyesült Államokon kívül, mint pl. Kína, Svédország, az Egyesült Királyság, az eljárás engedélyezett lesz, az amerikai kutatók ezekhez a munkacsoportokhoz lesznek kénytelenek csatlakozni. A Kongresszus és az elnöki tanácsadó testület tagjai inkább hagyatkoznak az újságok és népszerű magazinok információira, mint az Amerikai Nemzeti Akadémia tudományos közleményeire.

*Összegezve:* A sejtanyag-transzplantáció, mellyel embrionális őssejtvonalak hozhatók létre, orvosi szempontból rendkívül fontosnak tűnik, hiszen ezáltal nemcsak vizsgálhatóvá és pontosan meghatározhatóvá válik egyes betegségek genetikai háttere, de a betegségek célzott kezelésére is lehetőség adódik.

Borbényi Zita dr.

## Családorvostan

**Családorvoslás az Egyesült Államokban.** Graham, R., Roberts, R. G., Ostergaard, D. J. és mtsai (Agency for Healthcare Research and Quality, 6010 Executive Blvd, Suite 300, Rockville MD 20852, USA, e-mail: rgraham@ahrq.gov): *JAMA*, 2002, 288, 1097-1101.

A 90-es években bizonyos elméleti megfontolások és szervezési változások a családorvoslás szerepének újrafogalmazását vetették fel. A cikk szerzői arra vállalkoznak, hogy megvizsgálják a szakma helyzetét, és bizonyos értékelést adnak a témában.

A II. világháború után az USA-ban felgyorsult az orvosszakmai specializáció, az 1938-as 20,8%-ról 1970-re 75,7%-ra emelkedett a szakorvosok aránya, ami együtt járt az ellátási kör folyamatos szűkülésével, és végül az 1938-as 79,2%-ról 1970-re 17,3%-ra csökkent a klasszikus általános praktizőrök száma.

A fordulat igénye és ténye jeleként a 60-as évek elején számos szakmai csoport foglalkozott a közösségre alapozott általános orvoslás témakörével, akik értékes tanulmányokban számoltak be munkájukról a 60-as évek közepén. Fő megállapításaik és javaslataik összhangban voltak a következőkben: az egyéneknek joguk van olyan jól felkészült orvosokhoz fordulni, akik nem csak egyes betegségekkel vagy szervrendszeri működészavarokkal, hanem integráns módon, egyénként foglalkoznak velük, akiknek ellátási köre kellően széles és folyamatos kapcsolatot tartanak velük. További elvárás ezen orvosokkal szemben, hogy megfelelő kompetencia birtokában minden családtagot kezelni tudjanak, végül pedig, hogy kelő vonzerőt tudjanak kifejteni újonnan jelentkező szakemberek felé.

Nagyrészt e figyelemnek köszönhetően 1969-ben megalakult a családorvoslás szakmai vezető testülete (board), 1970-ben pedig létrehozták a szakma tudományos egyesületét (AAFP). A folyamat legfőbb eredménye, hogy ez volt a 20.-ként elfogadott önálló szakorvosi ágazat, 1940 óta pedig akkor az egyetlen.



Az egyéb szakmákkal szemben, melyek belső szakmai törekvések révén önállósodtak, a családorvoslás egyidejű társadalmi és szakmai megfontolásokból jött létre.

A szakma fejlődésére jellemző, hogy születésének pillanatától elvárták tőle önmeghatározását. Az 50-es évektől kezdve léteznek erre vonatkozóan irodalmi adatok, melyek segítettek a 60-as években kijelölni az új szakmával kapcsolatos feladatkeret és kompetenciát. A modern családorvos meghatározói ennek érelmében az alábbiak voltak:

1. Legyen a beteg személyes orvosa és biztosítsa mindenkori útját az ellátási rendszerben.

2. Összehangolt ellátói munkája során a megelőző, a diagnosztikus és az általános terapeuta szolgáltatást is lássa el.

3. Vállaljon folyamatos felelősséget a betegért, melynek során hangolja össze a gondozást és a konzíliumi ellátásokat.

4. Gyakorlata során érzékenységet és felelősséget tanúsítson a közösség problémái és szükségletei terén.

5. Ellátása során igazodjék a beteg klinikai érzelmi és szociális szükségleteihez – kontextusban a családdal és a közösséggel.

A szakma megjelenésével ellentmondott az oki tényezők és betegségek kapcsolatára épülő túlszakosodásnak, az emberi működészavarok hátterében a bio-pszicho-szociális tényezőket is számba vette. A családorvosok felelősséget éreztek az egyének, családok és közösségeik általános egészségi állapotáért.

A fejlesztés részeként a rezidensképzési programokat a modern családorvoslás szélesebb értelmű definíciója alapján alakították ki. Hamarosan kiderült, hogy a kórházak, melyek erős bejáró praktizőr orvos (GP) karral működnek – elkötelezetten az ellátott közösség irányában – képezik a legjobb környezetet ezen képzési programokhoz. Az érdekek találkozása révén a családorvosi rezidens programok 80%-a így kórházi alapú, az érteljes és folyamatos oktatói érdeklődés alapján pedig e programok száma nőtt leggyorsabban: 2000-re 472 programban 10 503 rezidens egyidejű képzése folyik mind az 50 államban.

A családorvoslás egyetemi oktatása (graduális is) az 1970-es évek elején kezdődött, és bár az oktató tanzsékek felállítása viták, lobbizás és kompromisszumok árán ment végbe, 2000-re 113 önálló tanszék és divízió működött az orvosegyetemeken, és csak 10-ben hiányzott ez a szakma. Az egyetemi jelenlét fontosságára utal, hogy a tanszékekkel rendelkező

orvosegyetemekről a hallgatók 16,7%-a lépett be a rezidens programokba, szemben az 1,94%-os aránnyal az e tanszékekkel nem rendelkező egyetemek körében.

A családorvosképzés kulcsnézője a szövetségi és állami kormányzatoktól nyert támogatás. Míg az egyéb szakmák képzési ösztöndíjai és kutatási alapjai szakmaközpontú NIH (Nemzeti Egészségügyi Intézet) programokra alapozódtak, a családorvoslásban kedvezőbb, szövetségi alapok és állami pályázatok segítettek fejleszteni és fenntartani a rezidens programokat.

A szakma fejlődésének döntő eleme volt a családorvosi vizsgáztató testület (board – l. fentebb!) létrehozása. E testület 300 óra folyamatos képzést követel meg hat évenként és maximum 7 évente előírja a recertifikációs vizsgát. 2000-ben 60 612 bizonyítványt tartottak nyilván, e számot csak a belgyógyászati bizottságnál nyilvántartottak aránya haladja meg.

A szakma mai helyzetére jellemző, hogy a családorvosok jelentős szerepet játszanak az USA egészségügyi ellátó rendszerében, naponta több beteget látnak el, mint az összes egyéb szakma: 2000-ben 199 millió fűződik hozzájuk a regisztrált 822 millió orvos-beteg találkozásból 2000-ben 71 156 családorvos közül 28,5% volt nő, mely szám a közeljövőben nőni fog, ugyanis a rezidensek 46,5%-a nő. Az ellátási formákra az jellemző, hogy egyre nagyobb csoportok alakultak ki az utóbbi évtizedben.

A végzős rezidensek kevesebb mint 15%-a szeretne szülő vagy két-személyes praxisba menni, 53,8% csoportpraxishoz vagy többszakmás csoporthoz csatlakozna.

A családorvosok által ellátott kórlapok köre igen széles, a leggyakoribb 20 közé az általános orvosi vizsgálat, a felső légúti hurut, köhögés, szívóvizsgálat, gyógyszerírás, hát- és derékfájás, fül-fájás és fertőzés, gyomor és hasi fájdalom, görcsök, magas vérnyomás, kiütések, fejfájás, illetve iskolai és munkaköri alkalmassági vizsgálatok tartoznak (e sorrendben), ezt követik a vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálat, illetve tanácsadás eredmények alapján, konzultáció, nátha, cukorbetegség, arcüregpanaszok, mellkasi fájdalom, szédülések, orrdugulás. A családorvosok sikeresek a hozzájuk forduló teljes körű ellátásában, mindössze 6,3%-ban kezdeményeznek beutalást más orvosokhoz.

Egy másik felmérés szerint a betegek 62%-ának van állandó családorvosa, akihez baj esetén fordul. Ezt követi a belgyógyászhoz fordulás 16%-a. A krónikus panaszokkal bíró betegek az alábbi arányban kérnek ellátást

családorvosuktól: szorongás/depresszió 62%, rák 60%, cukorbetegség 67%, szívbetegség 56%, magas vérnyomás 63%.

A családi praxis modell nagymértékben alkalmazkodott a földrajzi helyzethez, a családorvosok megoszlása párhuzamos a lakosságéval. A szakma jelentőségét jelzi az az elemzés, mely szerint családorvosok hiányában az amerikai megyék 58%-a ellátási hiány övezetté válna. Ugyanakkor, ha a belgyógyászok, gyermekgyógyászok és a nőgyógyászok összessége válna ki e körből, csak kevesebb mint a megyék 8%-a válna alulleltáttá. Az az elképzelés, mely szerint a családorvoslás széleskörű kompetenciájú ágazat legyen, tehát nagymértékben megvalósult. A családorvosi praxisok szembenéznek a legkülönbözőbb ellátandó kórképekkel, pl. a beteg-orvos találkozások 40%-a minősül a 25 leggyakoribb esetben kívüli kórképeknek, tükrözve ezzel az ellátás széles körét.

A családorvosok és egyéb alapellátó klinikusok a teljes népesség hasznát szolgálják. Azokban a megyékben pl., ahol az alapellátó orvosok aránya magas, szintén magas a korai stádiumban észlelt és valószínűen meggyógyított emlő- és vastagbélrák aránya.

Nemzetközi összehasonlító vizsgálatok azt mutatják, hogy az egészségügyi ellátás (indikátorai az élethossz, csecsemőhalandóság stb.) és a betegelégedettség a családorvosi rendszerben a legmagasabb fokú. Csak a szociális-gazdasági helyzet erősebb jósló tényező ennél a páciensek egészségi állapotában. A családi praxis modell klinikai hasznossága összevethető költséghatékonyságával.

Az utóbbi évtized vizsgálatait azt mutatják, hogy a családorvosok, miközben a legszélesebb körű problémákat megfelelően kezelik, alacsonyabb ellátási költségekkel dolgoznak. A családorvosok más orvosokhoz hasonlóan olyan rendszerben dolgoznak, amely egyre széttagoltabb gondozási tevékenységében, finanszírozásában és szervezeti színvonalában egyaránt, és mely a negyedik évtizedében lévő családorvosi ellátással szemben folyamatos ellenkezést vált ki:

1. A családorvoslás központi céljai, az általános koordinált, folyamatos és betegcentrikus ellátás gyakran ellentétben áll a már említett módon széttagolt ellátói rendszerrel, így néhány beteg és kifizető előnyben részesíti az eseti ellátást a folyamatosság biztosítása nélkül.

2. Több egyetemi központ visszatartja családorvosi intézet kialakítását, mert még mindig érvényesül a szuperspecialitásra alapozott modell.



A családorvoslás ilyen környezetben valódi ellenállásba ütközik, mely elbátortalanítja a hallgatóságot.

3. A családorvoslás széles ellátói feladatköre változásokat idézhet elő az egészségügyi piacon a költségtérítésben és az orvosok pályaválasztási döntéseiben.

4. A széleskörű ellátás és a magas betegelégedetlenség egyéb szakmai ellátók igényeit is felkeltette. Egy belgyógyászati, illetve gyermekgyógyász ellátói modell kezdti némely városi régióban helyettesíteni a családorvost, az ápolói főiskolák vezető oktatói szerint pedig a praktizáló ápolók az orvosokhoz hasonló ellátást képesek nyújtani. Igaz viszont, hogy a „szелеktív” alapellátási szolgálatot nyújtó orvos nem tud annyira költséghatékony lenni, mint a klasszikus családorvos.

5. Bár az irányított ellátások jobban koordinálják az alapellátást és a megelőzést, sajátos módon éppen az ilyen managed care-t nyújtó társaságok rövidlátó profitéhségükben megszakították a hosszú távú orvos-beteg kapcsolatokat. A szabad orvoslást engedélyező biztosítások esetei, vesztükre, azt bizonyítják, hogy a biztosítottak 95%-ban családorvosokhoz fordultak.

6. A tudományos kutatás a családorvosi gyakorlatban továbbra is ki nem aknázott lehetőség. A széleskörű érdeklődés ellenére a tapasztalt vezetők és az alacsony kutatási alapok miatt korlátozott a fejlődés.

7. Az utóbbi három évtizedben az orvostanhallgatók családorvoslás iránti érdeklődése fluktuált. A 80-as években 10–12%, a 90-es években majdnem 17% választotta e szakmát, azonban az érdeklődés 1996 óta csökken – márpedig a túlélést illetően a szakma vonzerejének fennmaradásán sok múlik.

8. A orvosi szakma fokozódó szigorral néz szembe a gyakorlat minőségével és tévedéseivel. A családorvosi szakmának számon kérhető szabályokat kell kialakítania a klinikai minőség és biztonság terén.

*Következtetés:* A 60-as évek közepén egy szokatlan szakmai és laikus érdekegyezés segítette a modern családorvoslás kifejlődését. A közösségi alapú, széles klinikai kompetenciával működő orvos víziója segített lefektetni a szakma szempont- és kritériumrendszerét. 30 évvel később ezen elképzelésekből sok realizálódott.

A családorvoslás jelentős orvosi szakma az Egyesült Államok egészségügyi ellátásában. A családorvosok a belgyógyászok után létszámban második legnagyobb szakma, földrajzilag megfelelő elhelyezkedésben; több beteget lát el, mint az összes egyéb szakma együtt. Ezen túl bizonyítja költ-

séghatékony működését és a beteg elégedettségét. Emellett azonban nehézségei is vannak: a teljes körű és folyamatos ellátást sokan alulértékelik, a családorvosok naponta szembekeverülnek az irányított betegellátás, a piaci verseny kérdésével és a betegek azon körével, akik nem elkötelezettek a megelőzés és egészségmegtartás iránt. Mindezek megkérdőjelezik az egykori alapítók jövőképeinek jogosságát. Mégis, 1976-ban az USA Gyógyászati Intézete az elsődleges ellátás, és az ellátások kívánatos modelljének korszerűsített definícióját adta. Eszerint „...a családorvoslás olyan klinikus szakemberek által végzett integrált, hozzáférhető egészségügyi ellátói szolgálat, akik felelősséget vállalnak a személyes egészségügyi igények nagy többségéért, partneri viszonyt építenek ki a páciensekkel, a család és a közösség összefüggésében működnek.” 30 év után ez a meghatározás érvényesíti az egykori szerzők látomásait, és ékeesszólan írja le a szakma belső értékeit és jellemvonásait.

*[Ref.: A szerzők témaelemzése alapos, hozzáfűzni keveset, inkább csak tájékoztatást látszik érdemesnek. Bár az amerikai rendszer fejlődését kellően taglalják, nem felelhető el, hogy az egy szigorúan piaci alapú, ellátót korlátlanul választó, esetfinanszírozott, az ellátási formákat kevésbé szétválasztó, csekély állami vagy helyi kormányzati felelősséget vállaló rendszerben alakult ki. Bizonyos elemeinek másolatai sok európai alapellátó rendszerben jelen vannak, mégsem kétséges, hogy az amerikai rendszer sokfélesége mellett, önálló entitás. Komoly hiányosságoktól sem mentes, számjára számos negatívum írható, pl. nem feltétlen és általános a hozzáférhetősége, nagyon sokan rekednek kívül az ellátáson, orvosai alig vagy egyáltalán nem vállalják a házhoz kihívást, helyszíni ellátást stb. Utóbbi oka egyébként nem etikai fogyatékoság, hanem az, hogy évtizedekkel ezelőtt sok esetben fordult elő átlasztás, amikor az orvost ki- vagy elrabolták, ill. csonkításnak, gyilkosságnak lett áldozata. Így az orvosszövetség jogi precedens alapján tagadja meg (nem ajánlja) ezt az ellátási formát. Mégis, a fejlődés jó két évtizedes előnyének, az ellátók nagyobb szakmai, jogi és anyagi felelősségének, a kemény versenyhelyzet (l. fentebb!) kezelésének alapján főként a képzés-továbbképzéssel, a minőséggel összefüggő területeken érdemes a rendszer működését figyelemmel kísérniünk, azt bizonyos vonatkozásokban példaadóként értékelniünk. Kiemelendő végül az a tény, hogy az elismert szakember szerzők értékítélete pozitív, optimizmust sugárzó. Ez véleményem szerint a hazai alapellátás szakemberei számára is kedvező üzenet, egyértelmű jövőkép.]*

Hajnal Ferenc dr.

## A dohányzás ártalmai

**A dohányfüst karcinogén, illetve endokrin diszrupter hatása és az emlőrákkockázat.** Band, P. R. és mtsai (Health Canada, 1001 Saint-Laurent O, Longueuil, Québec J4K 1C7, Kanada; pierre\_band@hc-sc.gc.ca); Lancet, 2002, 360, 1044.

Noha a dohányzás és az általános rákkockázat összefüggése régóta bizonyított, az emlőrák tekintetében nem egyértelműek a vizsgálati eredmények. A szerzők nézete szerint ez onnan eredhet, hogy a dohányfüst kémiai karcinogén tartalma az emlőtumorok kialakulását elősegíti, ugyanakkor a dohányzó nőkre jellemző alacsonyabb ösztrogénszint és korábbi menopausa ellenkező irányban hat. Tanulmányukban a két hatást elkülönítetten igyekeznek elemezni.

A karcinogén hatás várhatóan olyan nőkben maximális, akik serdülőként, ill. első kihordott terhességük előtt kezdtek dohányozni. A menarche időszakában az ösztrogénszint magas, és állatkísérletekből ismert, hogy az emlőszövet a nemi működés megindulásakor (amikor a mirigyszövet nagyrészt még differenciálatlan) a legérzékenyebb a tumorkeltő hatások iránt. Emberekben a végső differenciálódás csak az első kihordott terhességgel következik be. A dohányfüst antiösztrogén hatása viszont olyan nőkben lehet a legnyilvánvalóbb, akik első kihordott terhességüket követően váltak dohányossá, és a vizsgálat idején már túl vannak a menopausán.

A szerzők elemzése több mint 300 emlőrákos, ill. kontroll nő adatain alapszik. A felvett főbb adatok: családi állapot, iskolázottság, dohányzási és alkoholfogyasztási szokások, menarche és menopausa ideje, testsúly (BMI) változása 18 éves kortól, születési anamnézis, családi emlőrák-anamnézis, szoptatás, hormonális kezelések. Az összefüggéseket kondicionális logisztikus regressziós analízissel állapították meg.

A praemenopausalis korban levő (átlagosan 44 éves) nők körében szignifikánsan nagyobb volt az emlőrák gyakorisága, mint azoknál, akik születtek, és azt megelőzően (illetőleg a menarche után nem sokkal) már dohányoztak. A nem születtek között az erősebb dohányos (naponta > 20 szál cigarettát) nők kockázata volt fokozott. A menopausán túl levő (átlag 64 éves) nők között nem volt pozitív összefüggés a dohányzás és az emlőrák között. Sőt, akik itt első kihordott



terhességük után kezdtek dohányozni (ilyenek nem sokan voltak...), az összehasonlítható nem dohányzókhoz képest csökkent tumorgyakoriságot mutattak – elsősorban azok, akiknek BMI-je életük során jelentősebben nőtt.

Eredményeik értékelése során a szerzők kiemelik, hogy igazolódni látszik az emlőszövet fiatalkori differenciálatlansága és a (dohányfüst eredetű) karcinogének iránti fokozott érzékenysége közötti összefüggés. Legfontosabb szerepük a policiklikus aromás szénhidrogéneknek lehet, melyeket a mirigyszövet epithelsejtjei DNS-károsító metabolitokká alakítanak át. A postmenopausalis időszakban a füst kémiai karcinogén hatása már nem jelentős, ekkor a fő szerepet az ösztrogénszint játssza. A petefészek működésének megszűnte után ösztrogént főleg a zsírszöveti aromatáz termel mellékveze eredetű androgénekből (ez magyarázza a kövérség és az emlőrák összefüggését). Ezt a reakciót és az ösztrogén további átalakulását ösztradiollá a dohányfüst több alkotórésze gátolja.

A fentiekre alapozva a szerzők kiemelik a serdülőkori dohányzásellenes, -megelőző tevékenység fontosságát. Rámutatnak továbbá arra, hogy a környezeti rákkeltő, ill. endokrin diszrupter hatások epidemiológiai alapú vizsgálata során figyelembe kell venni az érzékenység életkortól, élettani állapottól való függését.

Papp András dr.

**Az immunterápia lehetőségei a dohányzás abbahagyásában.** Hall, W. (Institute for Molecular Medicine, Univ. of Queensland, Ausztrália): *Lancet*, 2002, 360, 1089-1091.

A nikotin kisméretű molekula, amely könnyen átjut a vér-agy barrieren. Hatással van az agyban a fő neurotransmitter rendszerekre és addikciót eredményez. Tulajdonképpen ez a folyamat van a globális dohányzópandémia hátterében.

Bebizonyosodott, hogy a cigaretta a legfontosabb kiküszöbölhető egészségügyi ártalom, és hogy a dohányzás abbahagyása jelentősen csökkenti az egyén veszélyeztetettségét, valamint a betegségek okozta társadalmi terheket. A dohányzás abbahagyását segítő legelterjedtebb módszerek – a nikotinpótlás és a bupropion – szerény mértékben járulnak hozzá a leszokás sikerességéhez. A nikotinvakcina a probléma új-fajta megközelítését jelenti. Nikotin-protein komplex hatására nikotinhoz kötődő ellenanyag keletkezik a szer-

vezetben. Az így létrejövő molekula, nagysága miatt, nem jut át a vér-agy barrieren. Állatkísérletekben az immunizáció hatására létrejött ellenanyag mérsékelte a központi idegrendszerbe jutó nikotin mennyiségét, a nikotin cardiovascularis hatásait és az ún. „jutalmazó” hatást (emiatt gyűjt rá a dohányos mindig egy újabb cigarettára). Kimutatták, hogy a vakcináció csökkenti a felszabaduló dopamin mennyiségét.

Nikotin ellenanyaggal történő passzív immunizációval csökkenteni lehetett a nikotinmegvonási tüneteket. A cigaretta elhagyását követően vakcinációval meg lehet előzni a visszaesést. Ennek előnyei a jelenleg alkalmazott készítményekkel szemben a ritkább alkalmazás (vagyis a jobb compliance) és a (feltehetően) kevesebb mellékhatás. A vakcinát valószínűleg preventív célra is lehetne alkalmazni, megelőzve ezzel a gyerekek dohányzását vagy nikotinaddikció kialakulását. Valószínűleg a jelenleg is használt módszerekkel kombinálva (viselkedésterápia, bupropion, nikotinpótlás) kerülhet sor az alkalmazásra. A humán vizsgálatoknak még csak az elején tartanak.

Vadász Imre dr.

## Endokrinológia

**Egy asszony, akinek súlya gyarapodott és schizofren lett.** Zielsek, J. és mtsai (Depts. of Psychiatry, Med., Dermatol. and Radiol., Julius-Maximilians Univ., 97080 Würzburg, Németország): *Lancet*, 2002, 360, 1392.

A würzburgi egyetem több intézetéből származó szerzők közös közleménye érdekes differenciáldiagnosztikai lehetőségeket vet fel egy 45 éves nőbetegnél.

A betegnek 6 év óta voltak üldözöttes, szociális vonatkozásos, magát elhanyagoló tünetei. Néhány hónappal az egyetem pszichiátriai intézetébe történt felvétele előtt a jelentős elhízás és a testen látható üténnyomok miatt már részletes kivizsgálást javasoltak, de ezt akkor nem vette igénybe. Pszichiátriaiul igen rossz állapotban, desorientáltan került aztán felvételre. A külleme Cushing-szerű képnek felelt meg, ezt a részletesebb endokrinológiai vizsgálatok is alátámasztották, és a gyanú egyértelműen *Cushing-szindróma* irányába terelődött. Mivel felvételekor alacsony B<sub>12</sub>-vitamin-szintet is találtak, ennek pótlását kezdték és a mentális státus

befolyásolására flupentixolt adtak – eredmény nélkül. Miközben kiderült, hogy a *bal mellékveze tumorosan megnagyobbodott*, műtetre készítették elő. Az időközben ketoconazolra váltott terápia hatására *mentális státusa igen jelentős javulást mutatott*. A 3,5 cm-es átmérőjű tumort eltávolították, ez jóindulatúnak mutatkozott, s a továbbiakban hydrocortison pótlást adtak, a ketoconazol adását pedig abbahagyták. Az elkövetkező hetekben mentális státusa teljesen kifogástalan volt.

A további kórlefolys annyiban változott, hogy a hydrocortison dózisának fokozatos csökkentésekor hypercalcaemia lépett fel, és a végtagok feszítő oldalán erythemas plakkokat és oedemas duzzanatot találtak. Bőrbioopszia is történt, ez *bőrsarcooidosist* mutatott. Ekkor a kezelést deflazacorttal folytatták (36 mg/die). 3 hónappal később azt vették észre, hogy a beteg mentális státusa rosszabbodott, s ez csak akkor javult, amikor a deflazacort adagját csökkentették. Utána teljesen eseménytelen kórlefolys következett.

Cushing-szindrómában 35–80%-ban alakulhatnak ki pszichiátriai tünetek, ezek azonban legtöbbször rejtettek. A szerzők esetében a schizofreniaszerű tünetek uralták a képet, s ezek csak akkor csökkentek, amikor az igen magas cortisolszintet a mellékvesetumor eltávolításával jelentősen redukálni tudták.

Az esetismertetés kapcsán a szerzők megjegyzik, hogy eddig 5 olyan esetközlést találtak az irodalomban, amelyben a Cushing-szindróma domináló szizofreniaszerű tünetekkel jelentkezett.

Iványi János dr.

**Glukóz által kiváltott hypoglykaemia.** Wiesli, P. és mtsai (Div. of Endocrinol. and Diab., Univ. Hosp. of Zürich, CH-8091 Zürich, Svájc): *Lancet*, 2002, 360, 1476.

Egy 80 éves nőbeteg az elmúlt 5 esztendőben többször panaszkodott tudatvesztésről és tájékozódási képtelenségről. Ezek az események gyakran fokozott fizikai tevékenység során fordultak elő, táplálékbevitel nem változtatott rajtuk. Egy ilyen rosszullét során a vércukorszintet 1,5 mmol/l-nek találták, ez után került részletes kivizsgálásra. Leleteiből kiemelendő, hogy a legalacsonyabb vércukorszint 2,7 mmol/l volt, ugyanekkor az inzulin 67 pmol/l, a C-peptid-szint 310 pmol/l. A β-hidroxi-vajsav koncentrációja 72 órás éhezétes végén a normális tartományba esett (3005 μmol/l). Feltehető volt, hogy a 72 órás éhezés során hypoglykaemiás jelenségek nem for-



dultak elő. Ekkor 75 g glukózzal per os terhelést végeztek, 90 perccel a terhelés után a vénás plazma glukózsintje 4,6 mmol/l-ről 2,1 mmol/l-re esett minimális neuroglycopeniás tünetekkel. Ugyanezért a szérum inzulin szintje már 10 perc múlva igen jelentősen megnövekedett: 7336 pmol/l értékre. Eldöntendő volt, hogy az igen jelentősen megnövekedett inzulin szekréció direkt módon glukóz hatására, vagy indirekt módon, hormonhatásra következett be. Ezért a cukorterhelést 30 g glukóz intravénás adásával megismételték. Ekkor a plazma inzulin szintje már 3 perc múlva enormisan magasra, 23,182 pmol/l-re növekedett, 3 órával később a plazma glukózsintje 1,8 mmol/l-re csökkent, és a beteg teljesen tájékozatlanná vált.

A vizsgálatok kizárták a funkcionális reaktív hypoglykaemia lehetőségét, s ez után következtek a feltételezett insulinoma irányában történő kiegészítések. A hasi CT-vizsgálat a pancreas testében 1,7 cm-es tumort mutatott. A tumor funkcionális aktivitásának eldöntésére artériás kalciumstimulációt alkalmaztak és a vena hepaticából vett vérből ellenőrizték az inzulinkoncentrációt, amelyik nem növekedett a kalciumbevitel hatására. Laparoszkoپیos módszerrel eltávolították a tumort, ez jóindulatúnak bizonyult. A műtét után megismételt per os és intravénás glukózesztek eredménye normális volt, és a további ellenőrzések során a betegnek semmiféle hypoglykaemiára utaló panasa nem volt.

Az esetismertetés azért tarthat érdeklődésre számot, mert a kiváltó okért felelős insulinoma diagnosztikája eltért a megszokottól. A 72 órás éhezés, valamint a kalciumterhelésre bekövetkezett (és vénás vérből meghatározott) inzulin szekréció növekedésének elmaradása átmenetileg megnehezítette a pontos diagnózist. Hozzájárult mindehhez az is, hogy a glukózmegvonás nem járt hypoglykaemiával, viszont glukóz adására az inzulin szekréció stimulálása rendkívüli mértékben fokozott volt, és jelentős hypoglykaemiához vezetett.

Iványi János dr.

**Korai pseudopubertas szimmetrikus petefészkekkel: ultrahangleletek és becslés.** Rypens, F. és mtsai (Department of Medical Imaging, Hospital Ste-Justine and Université de Montreal, Montreal, Quebec, Kanada): *Pediatr. Radiol.*, 2002, 32, Suppl. 1, S60.

A szerzők 13 isosexuális korai pseudopubertasban szenvedő lány klinikai, biológiai és ultrahangleletét te-

kintették át retrospektív módon. Öt betegnek szimmetrikus petefészkei, emlőfejlődése és hüvelyi vérzése volt 16–47 hónapos korában. A csontkor normális vagy kissé idősebb volt a ténylegesnél. Ultrahanggal stimulált petefészke volt 5 lánynak, szimmetrikus normális petefészke 2-nek, szimmetrikus megnagyobbodott petefészke multiplex nagy tüszőkkel 3-nak, 3 beteg McCune–Albright-szindrómás volt polycystás fibrosus csontdysplasiával és lassan progrediáló pubertással. Kétéves követés alatt a méh stimulált maradt, 2 betegnek csak a tejeskávés színű bőrszínéződései voltak további pubertásos fejlődés nélkül.

A szerzők 13 beteg közül ötnek volt szimmetrikus petefészke. A stimulált méh és szimmetrikus petefészkek nemileg koraérett betegekben nem szinonimái a centrális pubertas praecoxnak.

Jakobovits Antal dr.

**Növekedési hormon és kis adag ösztrogén Turner-szindrómában: befejezéshez közel álló USA-beli multicentrikus tanulmány eredményei.** Quigley, C. A., Crowe, B. J., Anglin, G. és mtsai mint az USA Turner syndroma tanulmányi csoport): *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2033–2041.

A Turner-szindróma (TS) kardinális tünete a lineáris növekedés zavara, mely extrém alacsony termetet okoz: a kezeletlen TS-s nők átlagos felnőtt magassága 143 cm, 20 cm-rel alatta van a női populáció átlagának.

A tanulmány 1987-ben kezdődött azzal a céllal, hogy megállapítsák a növekedési hormon hatékonyságát a korai kis dózisu ösztrogén adása mellett, illetve ösztrogén adása nélkül. A tanulmányban keresték a választ, vajon a növekedési hormonra kapott növekedési választ javítja-e az ethinyloestradiol korai hozzáadása. 232 TS-s beteg adatait vizsgálták, akik 0,27 vagy 0,36 mg/kg dózisban rekombináns humán növekedési hormont kaptak vagy alacsony dózisu ösztrogénnel vagy orális placebóval kiegészítve.

Az ethinyloestradiol kezdő dózisát a betegnek a tanulmányba vételekor fennálló életkora és testsúlya alapján döntötték el. 8–10 éves kor között, ha a testsúly nagyobb volt 20 kg-nál, akkor az ethinyloestradiol kezdő dózisa 25–50 ng/kg/nap, 10–12 éves kor között 67–100 ng/kg/nap és 12 éves életkor felett 160–200 ng/kg/nap volt. 8 évnél fiatalabb beteg esetében kezdetben nem adtak ösztrogént 18 vagy 36 hónapig, ekkorra ezek a bete-

gek elérték az adekvát életkort és testsúlyt. Végmagassághoz közeli magasság 99 betegnél volt, átlagos magasságuk 148,7 ± 6,1 cm, a növekedési hormon adását 10,92,3 éves korban kezdték, a kiindulástól átlagosan 1,3 ± 0,6 SDS növekedést értek el. Azoknál, akik alacsonyabb dózisu növekedési hormont kaptak ösztrogénnel vagy anélkül, a végmagassághoz közeli átlagos magasság 145,1 ± 5,4 cm, ill. 149,9 ± 6,0 cm. Akik magasabb dózisban kapták a növekedési hormont ösztrogénnel kiegészítve, azoknál a végmagassághoz közeli magasság 149,1 ± 6,0 cm, azoknál, akik ösztrogént nem kaptak 150,4 ± 6,0 cm volt.

Az adatok azt mutatják, hogy a korai ösztrogénadás még a viszonylag alacsony dózis esetében sem javítja a végmagassághoz közeli magasságnyerést TS-ban szenvedő betegeknek.

Az ANCOVA szerint a magasság SDS átlagnyereség 46 betegnél, akik korai ösztrogént kaptak a növekedési hormon mellett 0,7, míg azon 53 betegnél, akik a növekedési hormont orális placebóval kapták 0,9 volt. Bár nincs szignifikáns eltérés a két eredmény között, de a korai alacsony dózisu ösztrogénnel kezelt betegeknek a csontkor/életkor arány megnövekedett, ami azt mutatja, hogy a korai alacsony dózisu ösztrogén ebben a tanulmányban csökkentette a végmagasságot. Nem meglepetés, hogy a fiziológias ösztrogénpótlás a pubertás normális idejében csökkentheti a magasságnyeréséget még abban az esetben is, ha az ösztrogén dózisa kevesebb, mint 50 ng/kg/nap.

A korai ösztrogénadás nem javítja a végmagasságot, de más egészségjavító hatása lehet, melyet a tanulmány nem vizsgált. Ilyen haszon a neurokognitív funkciók, memória, viselkedés javítása, melyek pozitívan befolyásolják a beteg életminőségét. Következésképpen nagyon fontos, hogy a továbbiakban vizsgáljuk az optimális dózist, az ösztrogénpótlás elkezdésének időzítését. A növekedési hormon kezelés korábbi életkorban való elkezdése valószínűleg javítani fogja a végmagasságot, és lehetővé teszi az életkornak megfelelő ösztrogénpótlás elkezdését a végmagasság csökkenése nélkül.

Ságodi László dr.

## Extrapulmonalis tuberculosis

**Tuberculosis által kiváltott reverzibilis myelofibrosis.** Viillard, J. F. és mtsai (Serv. de Méd. Interne et



Malad. Infect., Hôp. Haut-Léveque, 5, Ave. De Magellan, 33604 Pessac Cedex, Franciaország); Clin. Infect. Dis., 2002, 34, 1641-1643.

A myelofibrosis megnyilvánulhat jól karakterizált rosszindulatú betegségek jelenségeként, de benignus körképek, köztük nem haemopoeticus eredetűek között is, másodlagos formában. Ilyen betegségek közül leginkább a tuberculosis jön szóba, amely stimulálja a másodlagos fibroticus reakciót és a betegben myeloproliferatív betegség képe alakulhat ki.

A szerzők 28 éves marokkói betege 1999 nyarán jelentkezett intermittáló láz, éjszakai izzadás, 10 kg-os testsúlycsökkenés és fulladás miatt intézetükben. Jóval később került részletesebb vizsgálatra, ekkor számos megnagyobbodott mediastinalis nyirokcsomót észleltek, szövettani vizsgálat is történt, ami diffúz fibrosison kívül egyebet nem mutatott. Amikor a szerzők intézetében felvételre jelentkezett, az előzőkhöz képest igen rossz volt az általános állapota, kiterjedt oedemái voltak (arcon is), adeno- és/vagy splenomegáliát nem találtak. Jelentős anaemia mellett a vérkép egyéb adatai normálisak voltak, vvt-süllyedése azonban 80 mm/óra volt, a C-reaktív protein szintje is jelentősen emelkedett volt, úgyszintén a  $\gamma$ -glukuroniltranszferáz szintje is. Az ekkor vett haemoculturák eredménye negatív volt, valamint a különböző vírusok szerológiai tesztje is. A tuberculin bőrpróbát pozitívnak találták, és a mellkas röntgen- és CT-vizsgálata a vena cava superiorra nyomást gyakorló mediastinalis masszát mutatott. Még ekkor sem tudtak semmilyen váladékból *Mycobacterium tuberculosis* kórokozót kimutatni. A betegnél már korábban is történt csontvelővizsgálat, ez akkor semmiféle eltérést nem mutatott, viszont megismételve diffúz myelofibrosist találtak hypercellularitással és a myeloid elemek hyperplasiájával. Tovább keresve az okot, mediastinoscopiával diffúz fibrosisos szövetet észleltek, tuberculosisbaktériumot még ekkor sem sikerült kimutatni. Mivel a beteg állapota folyamatosan romlott és igen erős háti fájdalmak alakultak ki, MRI-vizsgálatot végeztek, amivel a jobb psoasban, a bal gluteus mediusban és a pyramidalis izmokban multiplex hypodens laesiókat találtak. Az iliacalis csont- és izombiopszia ekkor már necrotizáló epitheloid granulomasejteket fedett fel többmagvú óriássejtekkel. Egyértelműnek látszott mindezek után a tuberculosisos fertőzés, többszöri mellkaspunkcióra volt szükség, gyógyszeresen kombinált antituberculosicus terápiát

kezdték, ennek hatására 2 hónap múlva mutatkozott javulás és a kezelést tovább folytatták. 16 hónappal később a beteg jó állapotba került, a megismételt csontvelővizsgálat a myelofibrosis teljes eltűnését mutatta.

Az esetleírás alapján egyértelműnek látszik, hogy az átmeneti myelofibrosis kialakulásáért a tuberculosis volt a felelős (feltételezés szerint a transzformáló növekedési faktor – TGF – játszott szerepet a myelofibrosis kialakulásában).

Iványi János dr.

## Idegsebészet

**Prognosztikai tényezők olyan betegekben, akik agyi metastasisait sebészi úton eltávolították.** Korinath, M. C. és mtsai (Neurochirurg. Klin., Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52057 Aachen, Németország): Onkologie, 2002, 25, 420-425.

Agyi metastasisok rákos betegek 20–35%-ában fordulnak elő, megjelenésük meghatározza a betegek további sorsát. Ha a neurológiai tünetek progrediálnak, a felfedezéstől számított túlélés kevesebb mint 1 hónap. Kortikoszteroidterápia beiktatásával az átlagos túlélés 1–2 hónapra növelhető; ha a beteg palliatív radiotherápiában is részesül, a túlélés valamivel hosszabb, 3–6 hónap. Ezek a lehangoló számadatok ösztönözték az aacheni idegsebészeti klinika munkatársait arra, hogy saját 7 éves beteganyagukban retrospektív tanulmány formájában választ keressenek arra, hogy az agyi metastasisokkal rendelkező betegekben a metastasis(ok) eltávolítása növeli-e a betegek életben maradási esélyeit.

A 187 betegben leggyakrabban tüdőcarcinoma (85 eset), majd a tápcsatorna tumorai (20 eset), vesecarcinoma (19 eset), emlőrák (17 eset), melanoma malignum (8 eset) és egyéb helyről kiinduló (38 eset) tumor okozta az agyi metastasisokat. 111 beteg a tumor resectiója után átlagosan 32 Gy dózissal teljes agyi röntgenbesugárzásba részesült.

A szerzők megvizsgálták a metastasisok számát, nagyságát és lokalizációját, az elsődleges tumorok szövettani képét, valamint a betegek műtét előtti státusát, az extracranialis megbetegedés jelenlétét, az időbeli lefolyást és statisztikailag is értékelték a kísérő radiotherápia hatását, mint prognosztikai tényezőket a túlélésre.

A Karnofsky-score-ral jelzett teljesítmőképesség a korai posztoperatív szakban jelentősen, 59%-ban javult a műtét előttihez hasonlítva. A betegek átlagos túlélése 9,8 hónap volt (1 nap – 5,3 év). Ebben szignifikáns jelentősége volt az elsődleges tumor szövettani képeinek, valamint a frontális és parietális elhelyezkedésű metastasisok esetében a túlélés lényegesen hosszabb volt, mint azokban az esetekben, amelyekben az áttétek a temporális lebenyben voltak (12,7, 11,1 hónap vs. 4,9 hónap). Az elsődleges tumorok szerint a legrövidebb ideig a melanoma malignum és a colorectalis carcinomában szenvedő, valamint a vesecarcinomás betegek éltek. Az emlőtumoros 17 beteg hosszabb ideig élt (7 hónappal), mint a többi metastasisos beteg. A túlélésben a betegek életkora és neme nem jelentett előnyt vagy hátrányt, viszont az extracerebrális betegség stabil állapota vagy progressziója jelentősen befolyásolta a túlélést. A posztoperatív röntgenirradiáció 11,2 hónapos átlagos túlélést eredményezett, ez az arány 40 Gy-nal nagyobb adagú irradiációval még növelhető is volt (10,6 hónap vs. 16,4).

Úgy tűnik tehát, hogy az agyi metastasisok számtól függetlenül és időben elvégzett sebészi beavatkozás (a betegek 52%-a 1 hónapon belül került műtétre a metastasisok felfedezésétől számítva) posztoperatív irradiációval képes a legnagyobb arányban megnyújtani a betegek túlélését.

Iványi János dr.

## Iatrogén ártalmak

**Losartanterápia során fellépő immunthrombocytopenia.** Ada, S., Yalamanchili, M., Friedenber, W. (Gutrie/Robert Packer Hosp., Sayre, PA 18840, USA): An. Intern. Med., 2002, 137, 704.

A rövid közlemény losartanterápiára visszavezethető és eddig még nem ismert mellékhatásra hívja fel a figyelmet egy pennsylvaniai kórházból.

A 82 éves nőbeteg kéthetes orrvérzés és testén különböző helyeken látható ütődési nyomok miatt került felvételre. Ilyen panasza soha nem volt, kórelőzményében sem infekció, sem kemoterápiás kezelés, sem röntgenbesugárzás, és malignus betegség sem szerepel. Családi előzménye is negatív bármilyen vérzéses betegségre. Pangásos szívelégtelenség miatt szedett quinapril-ról köhögés miatt 2 hete losartanra váltott. Bő 2 éve fo-



lyamatosan használ nortriptyline-t és bumedadine-t (depresszió).

Felvételkor tudati állapota és a fizikális vizsgálat (cardialis és pulmonalis vonatkozásban) eredménye eltérés nélküli. Bőrön és szájon petechiák láthatók. Vérképe rendszerben, kivéve az 5000-es thrombocytaszámot, a vérkenetben is csökkentebb számban látottak thrombocyták (alaki eltérés nélkül). A perifériás vér átáramlásos citometriája normális CD4/CD8 arányt mutatott lymphoproliferatív betegségre utaló jelek nélkül.

A losartant tartva vétkesnek, annak szedését abbahagyták. Egy adag Rh0 (D) immunglobulint kapott, mellé naponta 40 mg prednison per os. 1 hét múlva a thrombocytaszám 208 000-re emelkedett, a petechiák fokozatosan eltűntek. A prednison 2 hét alatt fokozatosan csökkentették, a thrombocytaszám változatlanul normális szinten maradt a további ellenőrzések során is.

A losartanra visszavezethető szekunder immunthrombocytopenia eddig nem ismert az irodalomban, lehetőségére figyelemmel kell lenni.

Iványi János dr.

## Képkötő eljárások

**Az akut biliaris kórfolyamatok képkötő és intervenciósi lehetőségei.** Menu, Y. és Vuillerme, M. P. (Dept. of Radiology Hôpital Beaujon Clichy, Cedex, Franciaország): Eur. Radiol., 2002, 12, 2397-2406.

Az epehólyag és az epeutak akut, sürgősségi kórképeiben a diagnózis és az azonnali terápia meghatározásában a radiológia központi szerepet tölt be. Akut epehólyag-gyulladásban a klinikai kép és az ultrahangvizsgálat egyértelmű diagnózist eredményez. CT-vizsgálat azon esetekben szükséges, ahol abscessus, perforáció vagy emphysema cholecystitis gyanúja is felmerül.

Kő nélküli epehólyag-gyulladásban a képkötő lehetőségeken túl a percutan cholecystostomia is szükségessé válhat úgy diagnosztikailag, mint terápiai célból. Akut cholangitis esetében szintén az UH-vizsgálat az első lépés, de annak diagnosztikus pontosságát viszonylag alacsony. A CT-vizsgálat szenzitivitása és specificitása tekintetében eredményesebb, de összességében annak pontossága sem teljesen kielégítő. Ebben a kórfolyamatban az MR-cholangiographia és az ERC(P)-vizsgálat eredménye a legpontosabb. Mindkettőnek előnyei és

hátrányai is vannak, az ERC(P) a diagnosztika mellett kis invazivitású terápiai megoldásra is lehetőséget nyújt (köeltávolítás).

Puskás Tamás dr.

**A terahertzes hullámú képkötés: távlatok és akadályok.** Zhang, X. C. (Center for Terahertz Research, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY 12180-3590, USA): Phys. Med. Biol. 2002, 47, 3667-3677.

1895-ben Wilhelm Conrad Röntgen felfedezte az X-sugarakat, és rövidesen ezután készítette az első orvosi képet ezzel az újfajta sugárzással. A múlt század alatt a röntgenvizsgálat értékes eszköz lett az orvosi diagnosztikában. Mégis elképesztő lehetőségei ellenére ennek a technikának vannak hátrányai.

A röntgensugarak ionizáló, és ennélfogva ártalmasak az élőlényekre. Ezenkívül a térbeli feloldást a Rayleigh-szórás kb. 50  $\mu\text{m}$ -re korlátozza. Végül a kontraszt néhány szövet között elég alacsony. Pontosán száz évvel az első röntgenfelvétel után, 1995-ben Nuss és mtsai elkészítették az első képet a 100 GHz-2 THz tartományban. A THz-sugárzás, eltérően a röntgensugaraktól, nem ionizáló. Mivel a THz-sugárzás hosszabb hullámhosszú, mint a közel infravörös sugárzás, kevésbé van Rayleigh-szórás, és így a képek (különösen a biológiai anyagokról készülték) élesebbek lesznek. Ezenkívül a THz-képek jobb térbeli felbontásúak, mint amiket mm-es hullámokkal készítettek.

A THz-sugárzást természetesen erősen gyengíti a víz, azonban csaknem egy kilométer ködön és a legmodernebb technológiát használva néhány mm szöveten is át tud hatolni. A terahertzes technikák gazdag információforrások a szövetről mind *in vivo*, mind *in vitro*. E cikk megírásának idején köztölték bírák, különösen melanoma és basalis carcinomák *in vivo* vizsgálatait, amint a fogak *in vitro* méréseit fogbetegségek vizsgálatára.

A cikket a témáról szóló első nemzetközi konferencia tiszteletbeli elnöke írta. A terahertzes hullámokat, amelyek 0,1–10 THz frekvenciatartományban helyezkednek el, T-sugaraknak is nevezzük. Az elektromágneses spektrumban az infravörös és a mikrohullámú sáv között egy nagy részt foglalnak el. Összehasonlítva a mikrohullámú, az optikai és röntgen-technológiákkal, amik viszonylag jól fejlettek, a THz-sávban az alap kutatás és a technológiai fejlesztések még nagyon korlátozottak.

A terahertzes (THz) tudomány mélyrehatóan befolyásolni fogja a biotechnológiát. Óriási alkalmazási lehetőségei vannak a képkötésben, az orvosi diagnosztikában, a kémiai és biológiai identifikációban. A THz-kutatás a XXI. században az egyik legígéretesebb kutatási terület lesz. Azonban a terahertzes hullámú (T-ray) képkötés még nagyon kezdeti szakaszban van. Ez a publikáció tárgyalja a terahertzes képkötő eljárás egyedi állóságát és korlátait, leír nagy nehézségeket és megoldásokat javasol. Foglalkozik a T-sugarak keletkezésével, terjedésével és detektálásával.

Nem kétséges, hogy a THz-hullámú képkötés vonzó módszer, melyben óriási biomedikális alkalmazási lehetőségek rejlenek. A többi módszerrel szemben fontos előnyei vannak, pl. a röntgennel szemben, hogy nem ionizáló. Mégis, eddig csak a fogak és rosszindulatú bőrdaganatok képkötésében szerepelt. Szélesebb körű alkalmazását sok műszaki nehézség gátolja. A szerző a legnagyobb kihívásokat tárgyalja és megoldásukra javaslatot tesz.

Gáspárdy Géza dr.

**Veleszületett óriási megaloureter: pseudoseptumok a képletben.** Price, A. P. és mtsai (Department of Radiology, Winthrop University Hospital, Mineola, NY, USA): Pediatr. Radiol., 2002, Suppl. 1, S77.

Az antenatalis ultrahangvizsgálatok növekvő gyakorisága fokozódó mértékben képes a vizeletelvezető rendszer abnormalitásainak kimutatására. A prae-natalis szonográfias leletek befolyásolják a tünetmentes vizeletelvezető traktus elváltozásainak és a nem tapintható hasi képletek postnatalis radiológiai feldolgozását. Az újszülöttek hasi képletei a leggyakrabban a húgyutakkal vannak kapcsolatban.

A szerzők 6 egyévesnél fiatalabb csecsemő óriási megaloureterét vizsgálták radiológiai módszerrel, és összevetették a patológiai lelettel. Négy betegben az eltérést az élet első hetében kórismézték. A masszíván tágtult ureter tubularis megjelenése és viszonya a húgyhólyaghoz segítette a radiológust az óriási megaloureter elkülönítésében egy septumokkal felosztott hasi képlettől. Az elkülönítő kórisme szempontjából szóba jöhetnek: lymphangioma, multicystás dysplásias vese, csepleszcysta, urachus vagy petefészektömlő.

Jakobovits Antal dr.



## Közegészségügy, járványügy

**Kávéfogyasztás és a 2-es típusú diabetes kockázata.** van Dam, R. M., Feskens, E. J. M. (Dept. of Chron. Dis Epidemiol., Nat. Instit. for Publ. Health and the Environ., 3720 BA Bilthoven, Hollandia): *Lancet*, 2002, 360, 1477-1478.

Metabolikus vizsgálatok eredményei azt bizonyították, hogy a koffein hevenyen csökkenteni képes az inzulinérzékenységet, de a tartós kávéfogyasztás nem okoz ilyen elváltozásokat. A kávéban koffeinen kívül egyéb anyagok is vannak (magnézium, nyomelemek), melyek felelősek lehetnek az inzulinérzékenységre gyakorolt hatásért. Nagyobb populáción eddig még nem vizsgálták, hogy van-e összefüggés a túlzott kávéfogyasztás és a 2-es típusú diabetes kockázata között.

A 2 hollandiai szerző Doetinchem és Maastricht városok környékéről előzetes etikai engedélyezés után gyűjtött össze az ott lakók köréből adatokat a kávéfogyasztásra 1987 és 1991, illetve 1993 és 2000 között, a kérdőívekre adott válaszok összessége alapján további információkat kértek. A tanulmányból kizárták a 30 évnél fiatalabbakat, a terheseket, valamint a már ismert cukorbetegeket. Összesen 17 111 egyén adataira tudtak támaszkodni (30–60 évesek). Az első kérdőíven csak a napi kávéfogyasztással kapcsolatos kérdés szerepelt, a nyomon követésre kiküldött kérdőíven már a diabetes meglétéről, a diabetes életkori megnyilvánulásáról, továbbá a használt gyógyszerekről szóló kérdések is szerepeltek. A válaszok alapján 1-es típusúnak bizonyult diabeteseseket kizárták a végső értékelésből.

Kiderült, hogy a résztvevők átlagosan naponta 5,2 csésze kávéét fogyasztottak. A nagyobb mértékű kávéfogyasztás jellemző volt a férfi nemre, az alacsonyabb iskolai végzettségű egyénekre, a magasabb testtömegindexűekre, a dohányzókra, az alkoholfogyasztókra, a csökkentebb fizikai tevékenységet végzőkre, valamint az egészségtelenebbül táplálkozókra (zsírosabb tej, bőséges húsfogyasztás, ritkább halfogyasztás, főzésben kevesebb olaj felhasználása).

A nyomon követés során 125 774 személy/évre számítottan 306 új 2-es típusú diabetes derült ki. Az ő adatait is összehasonlították a napi kávéfogyasztási szokásokkal, és azt találták, hogy azokban az egyéneknél,

akik naponta legalább 7 csésze kávéét fogyasztottak, a 2-es típusú diabetes kialakulása, 0,5-szer kevesebb volt, mint azokban, akik ennél lényegesen kevesebb kávéét fogyasztottak naponta. Úgy tűnik tehát, hogy a fokozott kávéfogyasztás lényegesen kisebb kockázatot jelent a 2-es típusú diabetes kifejlődésére, mint az ennél lényegesen kevesebb napi kávéfogyasztás.

[Ref.: A kapott eredmények elgondolkodtatók, mert a szerzők összeállításából az is kiderült, hogy a vizsgáltak klinikai jellemzői szerint (elhízás, magasabb lipid-szint, csökkent fizikai aktivitás, egészségtelen táplálkozás, dohányzás és alkoholfogyasztás) inkább hajlamosabbak lettek volna a 2-es típusú diabetes előbb-utóbb történő kialakulására, s ezt a túlzott kávéfogyasztás a vizsgált időszakban meggátolta.]

Iványi János dr.

**Munkahelyi stressz és a cardiovascularis halálozás kockázata: az iparban foglalkoztatottak prospektív kohorszvizsgálata.** Kivimäki, M., Leino-Arjas, P., Luukkonen, R. és mtsai (Department of Psychology, University of Helsinki, PO Box 13, FIN-00014, Finland, Department of Physical Education, University of Jyväskylä, Jyväskylä, Finnország; Levelezési cím: mika.kivimaki@occup-health.fi): *BMJ*, 2002, 325, 857-860.

A szerzők prospektív kohorszvizsgálatuk során a Jyväskylä-ban, Finnország középső részén működő Valmet üzem munkásai közül választották ki a résztvevőket. Az üzem papíripari gépeket, traktorokat, löfegyvereket, sablonokat gyárt. A munkafeladatok öntödei munkától nehézgépészeti, precíziós gépészeti munkától irodai és adminisztratív munkáig terjedtek.

1973-ban alapvizsgálatot végeztek azon dolgozók körében, akik legalább 15 hónapja ennél a vállalatnál dolgoztak. A 902 résztvevőt csoportosították nem és életkor (1925 előtt 1926–1945 között és 1946 után születettek), valamint foglalkozás (vezetők, egyéb irodai alkalmazottak, szakmunkások, betanított munkások) szerint. Az adatokat kérdőív, interjú segítségével és klinikai vizsgálatok alapján nyerték.

A munkahelyi stressz mértékét önértékelő kérdőív segítségével vizsgálták. A munkáról szóló kérdések a felelősséget, a munkafeladat nehézségi fokát és a mentális terhelést elemezték. A munkatevékenység irányítottságára a nagyobb önállóság, a szakmai megbízhatóság utalt. A jövedelmezéssel kapcsolatban a fizetéssel való elégedettség, az előmenetel ellenőrzésének korrektsége, a foglal-

koztatás folyamatos biztosítása és az előrelépési kilátások voltak.

A válaszokat a Likert-féle skála szerint 1-től 5-ig lehetett pontozni. Mind-egyik skálacsoportot a választott pontok összegzéséből nyerték, és ezen pontszámok alapján három különböző csoportot képeztek: alacsony, közepes és magas szintű csoportot.

A munkával kapcsolatos igénybevétel erőssége és az irányítottság mértéke szerint munkaterhelési indikátorokat is képeztek, amelyeknek szintén három kategóriája volt. nagy igénybevétel (nagy vagy közepes munkaigény, alacsony irányítási szinttel), alacsony igénybevétel (alacsony munkaigény nagy vagy közepes irányítással) és közepes igénybevétel (minden egyéb kombináció).

A fő vizsgálati végpontot a cardiovascularis mortalitás képezte, amit a Finn Statisztikai Hivatal halálozási regiszteréből nyertek a résztvevők személyi azonosító száma alapján. A szerzők rendelkezésére állt az összes résztvevő körében bekövetkezett esetleges halálozás ideje és annak oka (az összes cardiovascularis eredetű halálozeset) a klinikai vizsgálata alatt (amely 1973. február 5. és június 31. közötti időperiódustól 2000. november 1-jéig terjedt).

A nem, életkor, foglalkozási csoport, dohányzás, fizikai aktivitás mellett a vérnyomást, diabetes mellitus fennállását, a szérum összkoleszterinszintjét és a testtömegindexet (BMI) is vizsgálták.

Az alapvizsgálat idején kizárták a cardiovascularis betegségben szenvedőket, így a vizsgált kohorsz 812 dolgozót (545 férfi és 267 nő) foglalt magába. A követés során mérték a vérnyomást, a koleszterinszintet és a testtömegindexet (BMI) 1978-ban (n = 674) és 1983-ban (n = 594).

**Eredmények:** Az átlagos követési idő 25,6 (0,9–27,8) év volt. 73 cardiovascularis eredetű elhalálozás következett be a résztvevők körében, akiknél az alapvizsgálatnál cardiovascularis betegségre utaló eltéréseket nem találtak. Ahogy várható volt, a magasabb életkor, férfi nem, alacsony képzettségi szint, dohányzás, ülő életmód, magasabb vérnyomás és koleszterinszint, valamint a nagyobb BMI a halálozás kockázatát fokozta.

Életkorra és nemre való korrigálás után a nagyobb igénybevétel, a kisebb irányítottság (nagyobb önállóság), a nem teljesítményarányos bérezés és az alacsonyabb fizetés kifejezett kockázati tényezőket jelentettek a cardiovascularis halálozás szempontjából. Azon dolgozók kockázata, akik a nagyobb igénybevételű csoportban voltak és nem teljesítményarányos bére-



zésben részesültek, kétszeres volt az elhalálozásra, mint alacsony munkaterhelésű és teljesítmény szerinti differenciált bérezésben részesült társaiké. A kockázati hányad 2,90 (95% CI [1,25; 6,71]) volt, és 2,2-szeres cardiovascularis halálozási kockázatot jelent azon dolgozókhöz képest, akik munkahelyi igénybevétele kisebb volt. A nem teljesítményarányos bérezés (alacsony fizetés, a szociális támogatás hiánya és kisebb előrejutási lehetőség) esetén a kockázati hányad 2,4 (95% CI [1,3; 4,4]) volt. Ezek az arányok szignifikánsak maradtak foglalkozási csoportokra, biológiai és viselkedési kockázati tényezőkre való további korrigálás után is. A nagyobb munkahelyi igénybevétel az öt éves utánkövetés során magasabb koleszterinszinttel mutatott összefüggést. A nem teljesítményarányos bérezés emelkedett BMI-t jósolt a 10 éves követési időre.

Következtetésük, hogy a nagyobb munkahelyi igénybevétel és a nem teljesítményarányos bérezés a cardiovascularis mortalitás kockázatát fokozhatja. A fokozott munkaköri igénybevétel és annak nagy változékonysága nem feltétlenül jelent káros stressz-szituációt. Tanulmányukban az igénybevétel szintje és az erőfeszítés nem bizonyult független jósló tényezőnek a cardiovascularis halálozás szempontjából, és ez megfelelt az előzetes irodalmi adatoknak. Azonban a nagy munkaterhelés, amit a folyamatos, 11 órán túli munkavégzés is jelenthet, fokozhatja a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatát. Az iparban dolgozók adatai alapján javasolják, hogy a munkahelyi stressz megelőzésére nagyobb figyelmet kell fordítani.

Mit tudunk eddig erről a témáról?

1. A munkahelyi megterhelés (nagy igénybevétel és önállóság), a nem teljesítményarányos bérezés (nagy elvárások és igények, alacsony biztonság, kisebb előrejutási lehetőség) munkahelyi stressz kiváltója.

2. A dolgozók állapota és beosztása, mint a cardiovascularis halálozás kockázati tényezője azonban eddig ismeretlen volt.

Mit ad ehhez a jelenlegi tanulmány?

1. A munkahelyi igénybevétel és a nem teljesítményarányos bérezés egyaránt kapcsolatba hozható a cardiovascularis halálozás kockázatának megduplázódásával azon dolgozók körében, akik a kiinduláskor nyilvánvaló cardiovascularis betegségben nem szenvedtek.

2. A munkahelyi igénybevétel és a nem teljesítményarányos bérezés ugyanakkor jelzi a biológiai tényezők-

ben bekövetkező változásokat, mint a koleszterinszint és a BMI kedvezőtlen alakulását.

Orosz István dr.

## Perinatalis kérdések

**A magzati arteria pulmonalis átmérője és kapcsolata a tüdőhypoplasiával; a veleszületett rekeszsérv postnatalis kimenetele.** Sokol, J. és mtsai (Hornberger L. K.: Division of Cardiology, 555 University Ave., Toronto, Ontario, Kanada M5G 1X8); Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, 186, 1085-1090.

A szerzők az 1991. január és 1998. június között kezelt 133 rekeszsérvel világrajött újszülött sorsát tekintették át. Közülük 37 élve született rekeszsérvtől prænatalisan felismerték. 29 magzat echokardiogramjának videofelvétele rendelkezésre állt, és ez képezte munkájuk központját.

A 29 újszülött közül 26-nak bal és 3-nak jobb oldali volt a rekeszsérve. A világrajövetel a 34–42. héten következett be. Az átlagos születési súly  $3,09 \pm 0,5$  kg volt. 19 beteg túlélte az újszülött-periódust a műtéti beavatkozás után (18 bal és 1 jobb oldali rekeszsérvel). A 10 elhalt átlagos életkora  $68,2 \pm 56,5$  óra. Négy esetben rekeszsérve és egy esetben szívbetegség miatt terhességmegszakítást végeztek, az ezt megelőző echokardiográfiás képen mért tüdőagátmérő szoros összefüggésben volt a boncoláskor mért tüdőszúlyal. A tüdőarteria antenatalisan mért átmérője a rekeszsérve oldalán szignifikánsan kisebb volt, mint az ellenkező oldalon.

A szerzők intézetében a veleszületett rekeszsérvtől az újszülöttkort túlélő betegek aránya 55%-ról az elmúlt évtizedben 85%-ra javult. A boncolt esetekben a tüdő hypoplasiás erezttségét és a tüdőparenchyma hypoplasiáját mutatták ki. A tüdőarteriák közötti diszkrépancia direkt összefüggésben volt a postnatalis respirációs morbiditással.

Jakovits Antal dr.

## Pszichiátria

**Neuropszichiátriai tünetek előfordulása demenciában és enyhe kognitív romlásban. Cardiovascularis Egészség Tanulmány eredményei.** Lyketsos, C., Lopez, O., Jones, B. és mtsai (Osler 320, The Johns

Hopkins Hospital, 600 N Wolfe St. Baltimore, MD, 21287, USA, E-mail: kostas@jhmi.edu); JAMA, 2002, 288, 1475-1483.

Az amerikai szerzők a széleskörű, cardiovascularis megbetegedéseket felmérő longitudinális kohorszvizsgálat (Cardiovascular Health Study Cognitive Study) keretében demenciában és enyhe kognitív romlásban (mild cognitive impairment = MCI) szenvedők körében kísérelték meg bizonyos neuropszichiátriai tünetek felmérését. Vizsgálatuk jelentőségét az húzza alá, hogy a társadalom elöregedésével párhuzamosan az időskori mentális hanyatlással járó megbetegedések is mind gyakoribbá válnak, és így egyre fontosabb népegészségügyi problémát jelentenek. Külön érdekesség, hogy a globális kognitív funkció romlásával járó demenciában szenvedők mellett a demenciánál enyhébb – de a környezet számára mégis észrevehető – memória-, illetve egyéb kognitív károsodással (MCI) bíró páciensek is szerepeltek a vizsgálatban. Ez a populáció napjainkban egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerül, hiszen számos adat utal arra, hogy az MCI az Alzheimer-típusú dementia előjele lehet.

A kutatás tíz éve során összesen 3608 páciens kognitív funkcióinak vizsgálatát végezték el, közülük 824 esetben a neuropszichiátriai tüneteket is részletesen felmérték egy strukturált kérdőív (Neuropsychiatric Inventory) segítségével. Ennek során olyan, a demenciához gyakran társuló és a páciens életminőségét, valamint környezetével való kapcsolatát jelentősen befolyásoló tünetek gyakoriságát elemezték, mint pl. az agitáció, a depresszió, az apátia, a téveszmék és az érzékszervi zavarok, továbbá az alvászavarok és étvágyzavarok felmérésére is sor került. A demencia kóriszméjének megállapítását a DSM-IV diagnosztikus kategóriáinak megfelelően végezték, míg az MCI csoportba azon pácienseket sorolták, akiknél a fenti kritériumok nem teljesültek, viszont a neuropszichiológiai tesztek a hasonló korú, ill. végzettségű populációhoz képest jelentős memóriadeficitet vagy egyéb kognitív funkcióbeli eltérést jeleztek. A neuropszichiátriai tünetek előfordulásának elemzése során a demenciában ( $n = 362$ ), ill. az enyhe kognitív romlásban szenvedők ( $n = 320$ ) csoportját a vizsgált populáció megtartott kognitív funkcióval bíró tagjaival ( $n = 142$ ), ill. egymással is összehasonították.

A vizsgálat tartalma az eredmények közül kiemelésre érdemes, hogy a demenciában szenvedők 75%-ánál voltak jelen neuropszichiátriai tünetek a



megelőző hónap folyamán (55%-uknál két, 42%-uknál három ilyen tünet is megjelent). A tünetek közül az apátia (36%), a depresszió (32%) és az agitáció/agresszió (30%) voltak a leggyakoribbak. Ezzel szemben enyhe kognitív romlás esetén csak a páciensek 43%-ánál álltak fenn neuropszichiátriai tünetek, ezek között nagyon gyakori volt a depresszió (20%), az apátia (15%) és az irritabilitás (15%). Kiemelre érdemes továbbá, hogy a demens csoport 80%-ánál, míg az MCI csoport 50%-ánál legalább egy ilyen tünet már a kognitív hanyatlás kezdetével párhuzamosan megjelent. Mindkét csoportban gyakran jelentkeztek zavarok az alvásban, ill. az étkezésben is (a demens páciensek közel egyharmadában, míg az MCI csoport közel egyötödében).

A szerzők eredményei igazolták azon szakirodalmi adatokat, mely szerint a dementiához gyakran társulnak különböző neuropszichiátriai problémák. Kiemelik, hogy enyhe kognitív romlás esetén ezen tünetek gyakorisága az egészséges és a demenciában szenvedő populáció arányszámai között volt. Ennek alapján hangsúlyozzák, hogy az MCI nem tekinthető önálló kórképnek, inkább az egészséges és demens állapot közötti átmenetként értelmezhető.

A neuropszichiátriai tünetek patofiziológiai hátterét illetően a szerzők utalnak arra, hogy ezek összefüggésbe hozhatók a hátterüket képező idegrendszeri megbetegedéssel. Vagyis például Alzheimer-kórban a téveszmék a parietalis lebeny SPECT-tel mért vérátáramlás-csökkenésével, a depresszió az agyi noradrenerg vagy szerotonerg struktúrák, az agresszív viselkedés pedig a szerotonerg magok a dopaminerg régiók relatív épsége melletti károsodásával kapcsolódhatnak. Így a demenciában megjelenő neuropszichiátriai tünetek tanulmányozása lehetőséget nyújt a központi idegrendszer és viselkedés kapcsolatának mind tökéletesebb megismeréséhez, sőt a genetikai hatásokat illetően is új információk nyerhetők (ahogy például már találtak kapcsolatot az Alzheimer-típusú dementiához társuló pszichotikus zavar és a dopaminreceptorok genetikai eltéréseit illetően).

A szerzők külön érdeme, hogy a kapott eredmények terápiás jelentőségével is foglalkoznak, hiszen a neuropszichiátriai tünetek nagyon gyakran növelik a páciens szenvedését és fokozzák a hozzátartozók, ill. az ápolószemélyzet megterhelését. Kiemelik, hogy ezek felismerése azért nagy jelentőségű, mert speciális kezelést igénylő céltüneteket jelentenek. Napjainkban már számos tanulmány igazolta az antipszi-

chotikumok hatékonyságát dementiához társuló agitációban vagy pszichózisban, ahogy a hangulatjavítók hatékonyságát is depressziós tünetek jelentkezése esetén. A neuropszichiátriai tünetek felismerésével és adekvát kezelésével sok esetben megelőzhetővé válik a páciensek állapotának további romlása, mely szenvedésük enyhítése mellett környezetük számára is jelentős előnyöket hordoz.

[Ref.: *Bár a hazai populációt illetően nem rendelkezünk pontos epidemiológiai adatokkal a dementiához társuló viselkedészavarokat illetően, a mindennapi klinikai tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy gyakori jelenségről van szó. Az is gyakran megfigyelhető, hogy sok idős páciens már csak súlyos neuropszichiátriai tünetek (pl. agitált vagy agresszív viselkedés) jelentkezése esetén kerül orvoshoz, a háttérben lévő demencia pedig sokszor nem, vagy csak később kerül felismerésre. A kognitív és a viselkedési tünetek a demencia korai szakaszában való felismerésének jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni, hiszen az időben megkezdett gyógyszeres kezelés, ill. a pácienseknek és családjuknak nyújtott pszichoszociális segítségnyújtás lényegesen kedvezőbb betegségfolyás esélyét rejti magában. A téma iránt érdeklődő kollégák szíves figyelmébe ajánlom az időskori mentális zavarokat és a segítségnyújtás lehetőségeit részletesen tárgyaló, közelmúltban megjelent kézikönyvet (Kortünet vagy kórtünet. Mentális zavarok az időskorban. Szerk.: Tariska Péter. Medicina, Budapest, 2002.)].*

Osváth Péter dr.

## A suicidium

**Öngyilkossági rizikó összefüggése a családon belül befejezett öngyilkosságok és pszichiátriai megbetegedések előfordulásával: longitudinális regisztereken alapuló ún. rekeszelt eset-kontroll tanulmány.** Qin, P., Agerbo, E., Mortensen, P. B. (Aarhus University, National Centre for Register-based Research, DK-8000 Aarhus, Németország): *Lancet*, 2002, 360, 1126.

Az öngyilkossági esetek családi halmozódása már régóta megfigyelt jelenség, azonban számos olyan eset is előfordul, ahol ez a jelenség nem igazolható. A családi halmozódás a vérségi rokonok között – a vizsgálati módszerek variabilitása miatt – széles aránysávot foghat át, egy legutóbbi vizsgálat szerint 14 és 40% között mozoghat. Éppen ezért igen nagy szükség van statisztikai szempontból kellően megalapozott vizsgálatokra, amelyek biztosít-

hatják az összefüggés tudományos alapjait. További problémát jelent annak vizsgálata, hogy az öngyilkosság gyakorisága, illetve halmozódása mennyiben kötődik a családon belül előforduló mentális zavarokhoz.

A jelen tanulmány célja, hogy az öngyilkossági rizikót egy nagy mintán végzett, ún. rekeszelt eset-kontroll vizsgálat során elemezze az öngyilkos viselkedés családi háttere, kiemelten a családon belül előforduló befejezett öngyilkosságok, illetve regisztrált pszichiátriai kórképek tükrében. A módszer legfontosabb előnye az adatgyűjtés. A családi halmozódás vizsgálata ugyanis a legtöbb esetben interjú, azaz a családi anamnézis felvételekor nyert adatokon nyugszik. E retrospektív adatgyűjtés hibaszázaléka elég nagy, ami csökkenti az információ megbízhatóságát. Ezt kiküszöbölendő, a szerzők a Dán Longitudinális Regiszter adatait használták fel, összesen mintegy 4262 alany adatait, akik 1981 és 1997 közötti időszakban haláloztak el öngyilkosság miatt. Kontrollként 80 238 alany választottak, akik életkor és nem szerint megfeleltek az öngyilkosságban elhunytaknak. Feltételes logisztikus regresszió segítségével állapították meg a szerzők mindkét csoportban az öngyilkosság rizikóját az önkezü halál, illetve a mentális zavarok családon belüli előfordulásának függvényében, beleértve a szülőket és a testvéreket.

A tanulmány megállapítja, hogy az öngyilkosság rizikója szorosan összefügg az apa, az anya és a testvérek körében előforduló befejezett öngyilkosságok gyakoriságával, valamint a családtagok regisztrált pszichiátriai zava-raival is. Ez az eredmény megerősíti a pszichopatológiai jelenségek, és így az öngyilkos viselkedés családon belüli halmozódását. Jelentős különbség azonban, hogy míg az öngyilkossági rizikó összefüggése a családon belül előfordult öngyilkossággal a nemtől, életkortól és társadalmi helyzettől függetlenül igazolható, addig a pszichiátriai zavarok családi halmozódása függ az életkortól és a nemtől. Ez azt is jelenti, hogy a pszichiátriai zavarok többszörös családi előfordulása nem közvetlenül emeli az öngyilkosság rizikóját, hanem csak a mentális zavarok kialakulására való megnövekedett hajlamosan keresztül. Az öngyilkossági esetek családi halmozódása viszont közvetlenül emeli az öngyilkossági rizikót, a mentális zavar rizikójának növelése nélkül.

Jelen tanulmány kétségtelenül fontos adalékot szolgáltat az öngyilkossági rizikó biológiai versus kulturális átörökléséről szóló vitához. Ehhez elsősorban azzal járul hozzá, hogy populációs bázisú, sőt nemzeti regiszterből nyert adatokkal, jelentős elem-



## Transzfúzió

számmal végzett elemzésről van szó, amelynek során az alanyok és kontrollok egymásnak való megfelelésére nagy hangsúlyt fektettek. A szerzők végső konklúzióként kiemelik, hogy bár a mentális zavarok jelentősen emelik az öngyilkosság rizikóját, az öngyilkossági hajlam sok esetben a pszichiátriai kórképektől függetlenül nyilvánul meg. A tanulmány gyakorlati jelentősége igen nagy: az öngyilkosság családi halmozódása felveti a megelőzés kérdését. Bár az öngyilkosok hozzátartozói nem feltétlenül követik e mintát, fokozott figyelemmel kísérésükre nagy szükség lenne éppen sérülékenységük okán.

[Ref.: Jelen adatok nagyon fontos adatokat jelentenek a mentális zavarok biológiai, illetve kulturális átörökléséről szóló vitában. A biológiai irányultságú vizsgálatokból nyert adatok egy része kétségtelenül megerősíti a genetikai hajlamot, amely azonban elsősorban a pszichiátriai zavarokra vonatkozik, amennyiben az agyi ingerületátvitel anyagok metabolikus variánsairól, s ennek következtében egy fokozott metabolikus labilitás, érzékenység öröklődéséről van szó.]

A szociálpszichiátriai, illetve pszichológiai vizsgálatok azonban az öngyilkos viselkedés „átöröklésében” elsősorban a szociokulturális mintaadatás szerepét igazolják. S akkor még nem beszélünk a társadalmi, szociológiai szintről, hiszen az adott társadalomérték- és normarendszere jelentősen befolyásolja az öngyilkossági arányszám alakulását az adott társadalmon, illetve szélesebb értelemben vett kultúrán belül.

A biokémiai szinten megnyilvánuló genetikai hajlam kétségtelenül létezik, azonban a sérülékenység még nem jelenti a hajlam automatikus manifesztálódását, hiszen ahhoz a személyiségbeli és szociokulturális tényezők is alapvetően hozzájárulnak. Gondoljunk csak a lelki edzettség, a resiliency jelenségére, amelynek lényege, hogy a veszélyeztetett környezet egyik gyermekre végzetes hatással lehet, és valamilyen mentális zavar vagy más deviancia kialakulását segíti elő, míg másokban éppen ellenkezőleg, egyfajta lelki edzettség alakul ki, akik később a társadalom aktív és sikeres tagjaivá válnak. Emiatt a megelőzés során külön ügyelni kell arra, hogy egészséges egyéneket ne címkézzünk, és ne kezeljünk „potenciális szuicidként”, azaz betegként, s a mentális zavarok megelőzése ne csupán a magas rizikójú csoportok bevonását jelentse, hanem az általános mentálhigiénés megelőzést célul kitűzve a lakosság minél szélesebb köreit bevonva történjék. Mindemellett az öngyilkosságot elkövetők vagy megkísérlők családtagjai fokozott odafigyelést és védelmet igényelnek, részint az esemény feldolgozása, részint a további mentálhigiénés megelőzés érdekében.]

Pikó Bettina dr.

**Transzfúzióval kapcsolatos alloimmun neutropenia: a vérátömlesztés egy még nem közölt szövődménye.** Wallis, J. P., Haynes, S., Stark, G., és mtsai (Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne NE7 7DN, Anglia, e-mail: jonathan.wallis@tfh.nuth.northy.nhs.uk): Lancet, 2002, 360, 1073-1074.

A szerzők egy négyhetes fiú újszülöttben plazmatranszfúzió kapcsán megjelenő súlyos és perzisztáló neutropeniáról számolnak be. Az újszülött savójában neutrofil antigének elleni antitest volt kimutatható (HNA-1b), miközben neutrofil sejtjei HNA-1b pozitívak voltak. A szerzők úgy vélik, hogy az újszülöttben a plazmatranszfúzióval történt passzív ellenanyag-átvitel váltotta ki a transzfúzióval kapcsolatos alloimmun neutropeniát (TRAIN).

Az újszülöttekben nagyon ritkán előforduló alloimmun neutropenia oka, hogy az anyai antitestek (IgG) a placentán keresztül átjutnak a magzatba. Ekkor a neutropenia akár 28 napig vagy még tovább is eltart, valamint fertőzéses komplikációk is megjelennek. A közölt esetben a születés után nem észlelték a neutrofil leukocyták számának csökkenését. A transzfúzióra az újszülött négyhetes korában nagyér-transzpozíció miatti szívűtét kapcsán került sor. Ekkor sejtsgényített plazmát kapott (12,5 ml/tskg dózis). Fehérvérszáma a pre- és a posztoperatív szakban és a transzfúzió előtt is normális volt. A transzfúziót neutropenia követte, mely még 48 óra múlva is fennállt. A csontvelő-aspirátumban aktív myelopoiesis (főleg metamyelocyta) volt észlelhető. Ekkor megkezdték a granulocytá kolóniasztimuláló faktor adását (subcutan 3 µg/tskg/nap), melynek eredményeképpen az 5. poszttranszfúziós napon az újszülött neutrofil granulocytáinak száma  $1,0 \times 10^9/l$  fölé emelkedett. A neutropenia alatt infekciós szövődmény nem lépett föl. Nem alakult ki légzési distressz és a mellkas-röntgenfelvétel sem mutatott ki TRALI-ra (transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőelégtlenség) utaló eltéréseket. A szerzők véleménye, hogy a betegség korai felismerése és kezelése a morbiditás csökkentését eredményezte.

A transzfundált plazma antitestvizsgálata során csak neutrofil granulocytá elleni ellenanyagot mutattak ki (anti-HNA-1b), HLA-antitest nem volt detektálható.

Az újszülött HNA-genotípusa HNA-1a1b volt. A recipiens savójából a HNA-1b antitest a poszttranszfúziós 5. napon már nem volt kimutatható.

A plazmadonor egy 48 éves, többször szült nő volt, aki sohasem kapott transzfúziót. Utolsó terhessége a jelenlegi véradás előtt 19 évvel volt. Gyerekeinél nem fordult elő neonatalis alloimmun neutropenia. HNA genotípusa HNA-1a1a. Előző véradásainak transzfúziós recipiensei közül csak egyenél észleltek egy erőteljes neutropeniát ( $0,75 \times 10^9/l$  a transzfúziót követő 24 óra múlva, mely csak 13 nappal később normalizálódott), TRALI egy recipiensnél sem fordult elő.

A TRALI-t a vért adó donor fehérvérsejt-ellenes antitestjei okozzák. Ekkor a donor típusú antitestek a recipiens neutrofil granulocytáikhoz kötődve a fehérvérsejtek tüdőben létrejövő szekvesztrációját okozzák, mely endotelkárosodáshoz vezet. A TRALI-t HLA-I. vagy II. osztály, vagy monocytá antigének ellen irányuló ellenanyagok okozzák. Úgy tűnik, hogy a HNA-antitestek önmagukban (Más fvs típusú antitest jelenléte nélkül) nem képesek TRALI-t kiváltani. A HNA-1b antigén az FcγRIIIB-receptoron (CD16) található, és nem expresszálódik sem a monocytákon, sem a lymphocytákon.

A multipara női donorok legalább 20%-ában fordul elő leukocytáellenes antitest, bár a neutrofil-specifikus antitestek gyakorisága nem ismert. A tapasztalatok szerint 2000 terhességre 1 neonatalis alloimmun neutropenia, 5000 transzfúzióra 1 TRALI eset esik. A TRAIN előfordulási aránya 10 000 plazmatartalmú transzfúzió után kevesebb, mint 1.

A szerzők javaslata a TRALI és más fehérvérsejt elleni antitestek okozta transzfúziós szövődmény kivédésére a multipara donoroktól származó plazma vagy plazmatartalmú vérszítványok transzfúziójának elkerülése vagy a véradók leukocytáellenes antitestjeinek szűrése (fvs-antitest pozitív donortól származó plazmatartalmú vérszítványok letiltása).

[Ref.: A magyar transzfúziológiai gyakorlatban sem rutinszerű a donorok savójában/plazmájában fvs típusú antitest keresése. Amennyiben a recipiensnél donor típusú fvs-antitest okozta szövődmény lép fel, akkor azt a klinikusnak jelentenie kell a Vérelátó Szolgálatnak. A vérellátóban a donor visszakeresése, visszahívása után fvs-antitest vizsgálat történik, melynek eredménye alapján születik döntés a további donációk lehetőségéről, illetve az azokból származó vérszítványok tisztításáról (sokszor mosott vörsvérsejt-koncentrátum), beadhatóságáról (Plazma tartalmú készítmény transzfúzióra nem alkalmazható).]

Tápai Katalin dr.



## BESZÁMOLÓK

### A Manuális Medicina és a McKenzie Módszer Iránt Érdeklődő Orvosok, Gyógytornászok Szimpóziuma

2002. szeptember 27–29. Budapest

A Szimpóziium szervezője a Holisztikus Medicina Alapítvány, a Magyarországi McKenzie Intézet, illetve támogatja a rendezés a MH Központi Honvédkórház. A Szimpóziium a Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem dísztermében zajlott 110 orvos és 170 gyógytornász részvételével. A manuális terápiával foglalkozó orvosok és gyógytornászok már másodszor találkoztak ebben a körben, míg a McKenzie módszer művelői most csatlakoztak hozzájuk, mivel a két módszer sok esetben kiegészíti egymást. Harmincegy szakmai előadás hangzott el, és két kerekasztal-beszélgetés volt az aktuális témákkal kapcsolatban. Az előadásokat azonnal, többnyire élénk vita követte.

Svéd László orvostábornok, Bálint Géza, Szendrői Miklós professzorok rövid üdvözlése után Konrád Katalin főorvos asszony, mint a rendezvény háziasszonya, nyitotta meg az előadások sorát. Az első blokkban a bevezető előadások voltak, melyek a manuális terápia, illetve a McKenzie módszer alapelveit ismertették azok számára, akik csak érdeklődőként voltak jelen.

Ezeket az előadásokat a pontszerző továbbképzéssel, vizsgával, akkreditációval kapcsolatos aktuális kérdések megvitatására szervezett kerekasztal követte, melyen az Országos Tisztifőorvosi Hivatal és az Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézet képviselői feleltek a feltett kérdésekre.

Az első nap délutánján manuális terápiával végzett kezelésekről és azok eredményeiről hangzottak el előadások (bordablokk, derékfájdalmak). A blokk végén egy videofilm bemutatására került sor, mely az egész konferencia legnagyobb vihart kavart eseménye lett, mivel a bemutatott gyakorlatok a vezető gyógytornászok szerint több terápiás elvnek nem felelt meg. A filmről szóló vita „műsoron kívül” másnap is folytatódott a plénum előtt.

A második napon néhány, mindkét módszer szempontjából fontos

alapkérdés (mellkasmozgás elemzése, hipermobilitás kérdése, scoliosisok terápiája) került terítékre. Ezt követte egy, a képpalkotó eljárásokat bemutató blokk, melyen olyan kollégák vettek részt (Fornet Béla docens úr és munkatársa, Gergely Gy. Mária adjunktusnő), akik sokat tettek annak érdekében, hogy a nehezen megfogható, és ezért nem nagyon elemzett, de főleg a manuális terápia alkalmazásakor fontos röntgenelváltozások lényegét felderítsék, az ezzel kapcsolatos módszereket kidolgozzák és megismertessék. Az előadásokat vita és kerekasztal-megbeszélés követte.

A harmadik blokkban külföldi (orosz, német) előadások hangzottak el, melyek rámutattak a manuális terápia fejlettségére mindkét országban. Végül a Sportkórház főorvosa, Lángfy György beszélt azokról a vioforkezeléssel kiegészített manuális terápiával végzett beavatkozásokról, melyeknél a tartás korrekciója él-sportolók esetében nemcsak panaszmentességet, de teljes felépülést eredményezett.

A következő blokk főleg mindkét módszerrel külön-külön és együttesen végzett kezelésekről szóló előadásokat foglalt magában. Itt hangzott el az egész szimpóziium mind tudományos, mind technikai szempontból legszínvonalasabb előadása, Bojtos Csilla gyógytornász előadásában a nyaki gerinc stabilizációját célzó különböző típusú gyakorlatokról. Az animációk sorát felmutató bevezetés, majd az azt követő rövid videobejárást világosan mutatta be azokat a technikákat, melyek a nyaki hipermobilitás felismerésére és kezelésére rendelkezésre állnak. A bemutatott gyakorlatok szellemisége még a gyakorlott gyógytornászokból is elismerést váltott ki.

A harmadik nap „alternatív nap” volt. Itt az akupunktúra, a homeopátia, a craniosacralis terápia, illetve a Terrier-féle lágyrész-mobilizációs technika bemutatása történt egy-egy szakavatott mozgásszervi orvos és gyógytornász előadásában. Elhangzott egy, a holisztikus szemléletet összefoglalni kívánó előadás is.

Összefoglalva jó körülmények közt, érdekes, informatív, jó hangulatú szimpóziomot hozott össze a két szervezet. A hallgatóság kitarása, ér-

deklődése, vitakészsége, szünetekben történő megnyilvánulásai a teremben elhangzottakkal kapcsolatban minden résztvevőre és a rendezőkre különösen nagyon jó benyomást tett. A zárzóban elhangzott, hogy a remélhetőleg 2-3 évenként megismétlődő szimpóziumon hasonló, vagy nagyobb számban jelennek meg előadók és hallgatók. A szervezők reményei szerint addigra a rendezvény címe is megváltozik: nem a két módszer iránt érdeklődők, hanem művelőik száma lesz nagyobb a résztvevők soraiban.

László Gábor dr.

### A hazai legkorszerűbb szülészeti osztály átadásáról, valamint az „Előzzük meg a koraszülést” szakmai-társadalmi mozgalomról 2002. november 30.

A Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti Klinikájának vezetői és dolgozói – hazánk kedvezőtlen demográfiai viszonyait szem előtt tartva – mindent megtesznek annak érdekében, hogy a gyermekvállalási kedvet elősegítsék, hozzájáruljanak egy egészségesebb utódgeneráció létrejöttéhez, modellképzéssel, kutatással, oktatással és népszerű neveléssel.

Az elkészült és átadásra kerülő új szülészeti részleg mindezen követelmények kielégítésére alkalmas, és megfelel a legigényesebb Európai Unió normáknak. A szülészeti részleg egyégyes szülőszobákat (apartman) alakítottak ki előszobával, fürdőszobával, újszülött ellátására alkalmas berendezéssel, ahol a kismamák szülés alatt is családjukkal együtt tartózkodhatnak. Az apartman szülőszobákban hangulatvilágítás mellett a szülőnő által választott zene hallgatására is lehetőség van. Ugyanakkor a részleg legkorszerűbb technikával ellátott, kizárólag császármetszések végzésére használatos műtővel van felszerelve, amely anya és magzata biztonságát egyaránt szolgálja.

Magyarországon napjainkban évente mintegy 8000 koraszülött születik, akik közül az életben maradtok egy része sajnos tartósan károsodott gyerek vagy felnőtt lesz. Ez a tény igen nagy anyagi terhet ró a társadalomra, az érintett családokra.

A klinika dolgozói egy szakmai-társadalmi mozgalom indítanak az „Előzzük meg a koraszülést” elnevezéssel a koraszülések számának csökkentése érdekében. *Mottójuk: otthon-szülés lehetősége kórházban, családköz-pontúság – magas szintű biztonság.* A



mozgalom fővédnöki tisztére Csehák Judit dr. miniszter asszonyt kéri fel a megnyitó ünnepség alkalmából Paulin Ferenc professzor úr és javasolja, hogy november 30-át jelöljék ki a korszulás elleni harc napjának.

*Hagymási Krisztina dr.*

## **Életmentő készülék a leukaemiás gyermekeknek**

2002. december 19-én ünnepélyes keretek között Miskolcon, a B-A-Z Megyei Kórház Gyermekosztály Csontvelő-t Transzplantációs részlegének átadták a Baxter Amicus készüléket, amely a legfejlettebb számítógép által vezérelt sejtgűjtési technológiát képviseli, és ezzel esélyt ad olyan életmentő beavatkozásokra, mint a csontvelő-transzplantáció.

A Baxter Amicus<sup>TM</sup> és korábbi elődje a CS3000+<sup>TM</sup> azon harmadik generációs sejtszeparátorok, amelyekkel legjobb eredményeket érték el a klinikai alkalmazások során. Az alkalmazott magas szintű, komputervezérlésű technológia páratlan lehetőséget biztosít a gyermekek csontvelő-transzplantációja során, mivel egy 6 kg súlyú csecsemőnél is lehetővé teszi a perifériás ősejtgűjtést.

A készülék teljesítményét jellemzi a magas szintű sejtkoncentráció (98%) és a sejtek túlélési aránya (több mint 98%), amely két kritikus faktor a transzplantáció sikeressége és a beteg életben maradása szempontjából. Érdemes megemlíteni a gyűjtési időt, amely a gyerekek kezelésében rendkívül lényeges faktor, mivel tűrőképességük korlátozott a felnőttekéhez képest. E területen az Amicus egyedülállóan kiváló tulajdonságú lerövidítve a gyűjtési időt az egyébként szokásos harmadára.

Az RTL Klub kezdeményezésére Magyarország több ezer rövid szöveges üzenet (SMS) küldésével adta össze a készülék árát. A Baxter Amicus készüléket a gyártó és a hazai forgalmazó (Biosan Kft.) a listaárhoz képest 8 millió forint engedménnyel bocsátotta a kórház rendelkezésére, és átvállalta az első 15 beteg gyermek kezelését költségeit – azzal, hogy ré-

szükre díjmentesen biztosítja a kezeléshez szükséges egyszerűhasználatos szetteket.

Az RTL Klub az összegyűjtött adományt az Erőforrás Alapítvány – United Way Magyarország segítségével juttatta el a kórháznak. Az United Way több mint 10 éve működik Magyarországon; adományokat gyűjt, és ezekből nyílt, országos pályázat útján közhasznú szervezetek egészségügyi, szociális és oktatási programjait támogatja.

*Hagymási Krisztina dr.*

## **Néma betegség**

A Magyar Hypertonia Társaság 2002. december 5–7. között rendezte meg 10. jubileumi konferenciáját Budapesten. A sajtótájékoztatót prof. dr. Farsang Csaba, prof. dr. de Chatel Rudolf és dr. Kiss István tájékoztatták a résztvevőket a Társaság céljairól és a konferencia eseményeiről.

A Magyar Hypertonia Társaság a világon elsőként kezdeményezte hipertonológus szakorvosi képzés megszerzését, majd csak ez után indult el az USA-ban és Nyugat-Európában az ilyen irányú szakorvosi képzés. A hazai Hypertonia Társaság létrehozta a szakambulanciákat, és támogatja a szakirányú kutatást és oktatást. A regionális központokban történő adatgyűjtés teszi lehetővé az országos regiszter létrehozását, mely segítséget adhat a döntéshozók számára.

Sikerükként könyvelhető el, hogy évről évre egyre több orvos vesz részt a konferenciákon. Legnagyobb arányban a háziorvosok érdeklődnek a programok iránt. A hagyományosan, minden év május 1-jén megrendezésre kerülő Hypertonia Nap szintén egyre növekvő érdeklődésre tart számot, ahol ingyenes vérnyomásmérés és felvilágosítás segíti az érdeklődőket. Az „Egészség Évtizedének Johan Béla Nemzeti Programjának keretében folynak tovább a Hypertonia Társaság kezdeményezte kutatások.

Hypertonia – a kutatási eredmények szerint – a 140/90 Hgmm-nél magasabb vérnyomás esetében áll

fenn. A cél, hogy a felnőtt lakosság 130/80 Hgmm optimális vérnyomással rendelkezzen. A kóros állapotra az jellemző, hogy a magas vérnyomást kiváltó tényezők megszűnte után 3–5 perc elteltével nem áll vissza a vérnyomás a normálértékre. A felnőttkorban kezdődő hypertoniában 90–95%-ban nem igazolható más szervi betegség. A betegek 5–10%-ában szív- és érrendszeri betegség, diabetes és vesebetegség jelentkezik. Az esszenciális hypertonia kialakulása az életkor előrehaladásával, ill. a helytelen életmóddal függ össze. Kifejlődéséhez hozzájárul a mozgásszegény életmód, a kóros elhízás, az alkoholfizmus, a dohányzás. Számos gyógyszer is megemeli a vérnyomást, így például a fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők és fogamzásgátlók.

A magas vérnyomás évekig rejtve maradhat, bár a fejfájás, szédülés, fáradékonyság, orrvérzés, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, gyakori vizelési inger, éjszakai gyakori vizelés látás- és beszédzavar intő jelek lehetnek. A felsorolt problémákkal küszködő betegek feltétlenül keressék fel orvosukat, hogy minél hamarabb korszerű ellátásban részesüljenek, hogy a rettegést szélűtést, a szív- és érrendszeri betegségeket elkerüljék. Amennyiben a magas vérnyomás már kialakult, akkor a gyógyszeres kezelés nem nélkülözhető. A kezelés során az egyedi sajátosságokat figyelembe kell venni (pl. társult betegségek), és folyamatos orvosi ellenőrzés szükséges. Amit a betegek önmaguktól is megtehetnek, az a testsúly csökkentése, a táplálékuk nátriumtartalmának mérséklése, a dohányzás és italozás mellőzése, a kávézás mérséklése és az aktív testmozgás.

Sajnos a magasvérnyomás-betegség egyre fiatalabb korban jelentkezik. Ennek oka egyrészt a genetikai determináltság, másrészt a gyermekek helytelen életmódja, különösen a városokban. Annak érdekében, hogy gyermekeink egészséges és tartalmas életet éljenek, szükséges a helyes életmódra nevelés, a jó példa és odafigyelés, hogy elkerülhessük a „néma betegség” megjelenését, vagy annak jelentkezését minél későbbi időpontba tolhassuk ki.

*Blázovics Anna dr.*

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](mailto:orvosi.hetilap@axelero.hu)

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége



## KÖNYVISMERTETÉSEK

**Hans Konrad Biesalski,  
Josef Köhrle, Klaus Schümann  
(szerk.): Vitamine, Spurenelemente  
und Mineralstoffe – Prävention und  
Therapie mit Mikronährstoffen  
(Vitaminok, nyomelemek és ásványi  
anyagok – Mikrotápanyagok  
a megelőzésben és a gyógykezelésben)**

George Thieme Verlag, Stuttgart,  
New York, 2002.

ISBN 3-13-129371-3. Ára: Eur 79,95

A vaskos kötet (a tárgymutatóval együtt 774 oldal) összesen 100 szerző munkája. A három szerkesztő – akik egyben szerzők is – azonban sikeresen foglalta egységes keretbe a szertergázó művet.

A könyv öt részből, illetve 101 fejezetből áll. Az első egység az alapokat helyezi le: bemutatja a vitaminokat, a nagyobb mennyiségben szükséges elemeket és a nyomelemeket, a toxikus fémeket és a gyógyászatban használt fémeket. A vitaminoknál, a makro- és mikroelemeknél az egyes fejezetek felépítése egységes: a kémiai jellemzők és az előfordulás ismertetése után az anyagcsere, a funkciók, a hiányjelenségek, a toxikológia következik. Minden egyes fejezetet, itt is és a továbbiakban is, az irodalomjegyzék zár le. Ahol sajátos fontossága van, ott külön megjelenik a molekulárbiológiai jellemzők tárgyalása (A-vitamin és retinoidok, D-, K-, B<sub>12</sub>-, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>-vitamin, folsav, pantoténsav, kalcium, vas, cink), valamint az interakciók a táplálékmátrixszal (A-, E-, D-vitamin, karotinoidok, niacin, magnézium, vas, réz, cink, jód). Már itt hangsúlyozni kell, hogy az egész könyvben kiválóan szerkesztett, összesen 241 táblázat és 220 ábra segíti az áttekinthetést, az összefüggések hatékonyabb megértését. A toxikus fémeknél az ólom, a kadmium, a nikkell, a higany és – mint lémszerű elem – az arzén szerepel, az előzőkhöz hasonló részletességgel, de itt természetesen nincsenek hiányjelenségek. Terápiásan az arany, a lítium és bizmut alkalmazását mutatják be, kitérve a kémiai jellemzők mellett az indikációkra. Érdekes módon a zsírban oldódó vitaminokhoz csatlakozóan tárgyalják az antioxidánsokat, holott ennek, mint komplex témának, külön alfejezetben kellett volna megjelenie.

A második rész a szükséglettel foglalkozik: a tápanyagbeviteli referenciáértékekkel, a megnövelt szükséglet miatti hiánnyal, a speciális étrendek miatti kiegyensúlyozatlansággal. A következő fejezetekben a mikrotápanyagok speciális kérdéseit válaszolják meg: mikrotápanyagok a terhesség és a szoptatás idejében, a csecsemők táplálásában, az ifjakknál, az időseknel és a sportolóknál, valamint – táblázatos formában – egyes betegségeknél. Ismertetik a mikrotápanyag státus kinetikáját és diagnosztikáját befolyásoló tényezőket is.

A harmadik rész a klinikum. Itt részleteiben megismerkedhetünk a mikrotápanyagok szerepével, jelentőségével az egyes betegségecsoportoknál, illetve betegségeknél: szembetegségek, idült, obstruktív tüdőbetegségek, mucoviscidosis, emésztőrendszeri betegségek, Crohn-betegség, vesék, prostata, hólyag betegségei, nőgyógyászati betegségek, terhesség és a szülés körüli időszak, velészületett anyagcsere-betegségek. Ez után következnek a szív- és érrendszeri betegségek (arteriosclerosis, homocisztein jelentősége), anaemiák, leukosizok, HIV/AIDS, Helicobacter pylori-fertőzések, vírusfertőzések, osteoporosis, reumás betegségek, bőrbetegségek, myopathiák, antepileptikumok okozta hypovitaminosis, oxidatív stressz, genetikusan meghatározott anyagcsere-betegségek, cukorbetegség. A sort az intenzív betegellátás, parenteralis táplálás, enteralis táplálás, posztoperatív, poszttraumatikus időszak, sepsis, égés, daganatok, májbetegségek zárják.

A negyedik részben foglalják össze a laboratóriumi vizsgálatokat. A vitaminoknál az első fejezet a mintavétel, a minta kiválasztása, ez után következik a vizsgálatok értékelése a vitaminstátus szempontjából, a laboratóriumi módszerek és a normálértékek. Az ásványi anyagoknál és nyomelemeknél ugyanezek a témák kerülnek megbeszélésre, de itt külön fejezet foglalkozik a vizsgálatok megbízhatóságával és a hibalehetőségekkel.

Az ötödik, a záró rész kitér az ad az élelmiszerek bioaktív anyagainra, ezek kedvező egészségi következményeire, hatékonyságuk kimutatására, az élelmiszerek szelektív dúsítása, az étrend-kiegészítőkre, illetve

ezek jogi szabályozására Európában.

Nehéz és hálátlan feladat egy ilyen tartalmas könyvet néhány sorban ismertetni. Remélem azonban, hogy a nagyon vázlatos bemutatás elegendő lehet az érdeklődés felkeltésére. Ami a mikrotápanyagok vonatkozásában egy dietetikus, egy egészségügyi szakember számára fontos lehet, aminek utána kell néznie, az mind megtalálható ebben a munkában. Ahol táplálkozással foglalkoznak, sehonnán sem hiányozhat a könyvtárból vagy könyvespolcra ez az alapvető könyv.

Biró György dr.

**Sven-David Müller (szerk.),  
Eva Lückerath (közreműködésével):  
Praxis der Diätetik und  
Ernährungsberatung  
(A diétetika gyakorlata és táplálkozási  
tanácsadás; 2. átdolgozott és bővített  
kiadás)**

Hippokrates Verlag, 2., neu bearbeitete  
und erweiterte Auflage, Stuttgart, 2002.  
ISBN 3-8304-5235-7. Ára: Eur 39,95

Egy jól összeállított, a mindennapi gyakorlatot hasznosan szolgáló, közel 750 oldalas paperback kötetet vehet kezébe az olvasó. A könyv praktikus-ságát a zsebkönyv formátum is erősíti. A munka összesen 33 szerző közreműködésével készült, de a kiváló szerkesztés eredményeként valamennyi fejezet egységes elvek alapján épül fel, és élvezetes, világos stílusa is egyöntetű. A munka első kiadása 2001-ben jelent meg, és használhatóságát, sikerét jelzi, hogy alig egy év múlva átdolgozott és jelentősen bővített tartalommal ismét a könyvpiacon kerülhetett.

Az első rész a táplálkozástan és diétetika alapelveit tekinti át: a javasolt energia- és tápanyagbevitelt, az egyszerű diétetika irányvonalait, a tápanyagok jellegét, szerepét, anyagcserejét, az energiaszükséglet számítását és a tápláltsági állapot megítélésére alkalmas antropometriai módszereket. Tartalmazza a Németországban, Ausztriában és Svájcban 2000-ben kidolgozott, ún. DACH (a három ország felségjelzéséből összeálló betűszó, amely „tető-t” jelent, és az átfogó jellegre utal) tápanyagbeviteli ajánlásokat.

A második rész felsorolja és ismerteti a különböző étrendi formákat, amelyek az elhízás, az idült gyulladással járó bélbetegségek, a cukorbetegség, a hasmenések, a diverticulosis, a zsíranyagcsere zavarai, a kősvény, az obstpáció, az osteoporosis és a coeli-



akia esetében alkalmazhatók. A továbbiakban áttekinti a gyógyélelméletet nem igénylők teljes értékű étrendjét („Vollkost“), ennek könnyített változatát, az energia-, a fehérje- és elektrolittartalom által definiált étrendeket, a gasztroenterológiában alkalmazott és további, ritkábban használt diétákat (pl. fenilketonuriás, szénhidrát-dús és zsírszegény, vasszegény étrend stb.), a parenteralis táplálást. Itt tárgyalják a diagnosztikus étrendeket, továbbá a terhesek, a szoptató anyák, a csecsemők, a gyermekek és a serdülők táplálkozását is. Minden egyes étrend ismertetése a definícióval kezdődik, folytatódik az indikációk felsorolásával, a lényegi jellemzők tárgyalásával. Az étrendek katalógusa napi mintaétrendekkel zárul, amelyek ugyan a németországi táplálkozási szokásokat tükrözik, de túlnyomórészt könnyen adaptálhatóak a hazai viszonyokhoz, és ezáltal megbízható vezérfonalat adnak a felhasználó kezébe.

A következő részben a táplálékallergia témaköre jelenik meg. Az általános áttekintés után (allergiás, pseudoallergiás reakciók, a diagnosztikus, terápiás és preventív étrendek alapelvei) a különböző diéták kerülnek bemutatásra: diagnosztikus, terápiás és preventív étrendek alapelvei) a különböző diéták kerülnek bemutatásra: diagnosztikus, terápiás és a megelőzést szolgáló étrendek. Mindegyiknél megismerkedhetünk az indikációkkal, a megvalósítással és a felhasználható, valamint kerülendő élelmiszerek listájával. Nem marad ki a pollenasszociált táplálékallergiák kérdése sem. Szó van a nyírfa, az égerfa, a mogoró, valamint a zeller, a sárgarépa és az ürömfű keresztreakciókról.

A negyedik rész az enterális táplálást részletezi. Kitér a kiegyensúlyozottság követelményére, az enterális táplálás indikációira és ellenjavallataira, a szondarendszerekre és a megfelelő folyadék, illetve szondatáp kiválasztására.

Az ötödik részben ismerkedhetünk meg a diétás és táplálkozási tanácsadás elveivel és módszereivel. Felhívják a figyelmet a bizalom megnyerésének fontosságára, a csoportos megbeszélések előkészítésére és kivitelezésére. A további fejezetekben világítják meg a táplálkozás pszichológiai vonatkozásait (ideértve a táplálkozási magatartás megváltoztatását), a tanácsadás módszereit és formáit, az egyéni tanácsadást, az ehhez kapcsolódó követelményeket, a tápanyagtáblázat és a csatlakozó számítógépes programok jelentőségét, a tanácsadás minőségbiztosítási kérdéseit.

A hatodik rész a „Táplálkozási fórum” címet viseli, és a táplálkozás, valamint egyes betegségek, továbbá a gyógyítás széleskörű kapcsolatait tárgyalja.

A fejezetek címe jól érzékelteti a jól használható széleskörű áttekintést: táplálkozás, decubitusok, dysphagia, malnutritio, idült veseelégtelenség fennállása esetén, májbetegség. Szó van a Psyllium vízdoldékony élelmi rostjairól, az elhízás komplex kezeléséről, az élelmiszerszínezékekről, a funkcionális élelmiszerekről, a nyomelem- és ásványi anyag ellátottság kórismézéséről és végül a gyógyszeres és az élelmiszerek kölcsönhatásairól. Növeli a könyv értékét, hogy csaknem minden fejezet végén bőbeszédű irodalomjegyzék található az adott téma legfrissebb közleményeiből, és így kiváló lehetőség nyílik egy-egy kérdés részletesebb tanulmányozására. Nem hagyható említés nélkül a könyv szép tipográfiája, a táblázatok célszerű kiemelése, az ábrák jó áttekinthetősége. Klinikusok, dietetikusok, gyógyintézeti élelmiszéssel, egészségneveléssel, táplálkozás-epidemiológiával foglalkozók egyaránt haszonnal forgathatják ezt a gondosan összeállított és nagyon korrekt módon megírt kötetet, amelyet a Verband für Ernährung und Diätetik e. V. (Táplálkozási és Diétetikai Szövetség, bejegyzett szövetség) számára adtak ki.

Bíró György dr.

**Tulassay Tivadar, Reusz György, Fekete Farkas Pál (Szerk.):  
Hypertonia a gyermekkorban**  
Golden Book Kiadó, Budapest, 2002.  
224 oldal

A magas vérnyomás Magyarországon is az egyik leggyakoribb népbetegség, amely az agy-szív-érrendszeri halálozás egyik fő tényezője. Jellemző rá, hogy tartós fennállása során súlyos szervi károsodásokat okoz. Ez húzza alá a gyermekkori hipertonia jelentőségét, hiszen a betegség korai szakában, sok esetben gyermekkorban elkezdett megfelelő terápiával szövődményei megelőzhetők, illetve késleltethetők. Ismeretes, hogy gyermekkorban a hipertonia hátterében gyakrabban kell valamilyen elsődleges kórfolyamatot (pl. renoparenchymás vagy renovascularis) keresnünk, mint felnőttkorban, s ezek jelentős része (pl. renovascularis hipertonia) véglegesen gyógyítható. Sajnos az eszenciális hipertonia gyermekkorban is egyre gyakoribbá válik.

Gyermekkorban a vérnyomás a testmagassággal arányosan nő. Ma már nagyszámú egyénen végzett hagyományos (higanys) mérővel és ABPM-mel végzett vizsgálat eredménye áll rendelkezésünkre a normális vérnyomásértékek meghatározására, ami elengedhetetlen a hipertonia definiálásához. A 2000-ben megjelent Hypertonia Kézikönyve-ben a gyermekkorban jelentkező magas vérnyomás jelentőségét kívántuk hangsúlyozni, amikor e témának külön fejezetet szenteltünk. Ezt a fejezetet Tulassay Tivadar és Reusz György írták, s saját jelentős tapasztalataik felhasználásával összefoglalták a kérdéssel kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat.

2002-ben hiánypótló mű jelent meg Tulassay Tivadar, Reusz György és Fekete Farkas Pál szerkesztésében „Hypertonia a gyermekkorban” címmel. Az illusztris szerzők célja volt, hogy „...a gyermekkori hipertoniával foglalkozó, az elméleti alapokat és a gyakorlati tudnivalókat összefoglaló, szintetizáló kézikönyvet...” adjanak olvasóik kezébe. A könyv elolvasása után megállapíthatom, hogy céljukat elérték. E kitűnő könyvben megtalálható minden fontos részlet, adat és terápiás útmutató, mely segítséget ad a magas vérnyomású gyermekekkel foglalkozó szakembereknek. A könyv részletes ismertetésére e hasábkon nincs mód, ezért csupán szubjektíven kiemelek néhány, általam fontosnak tartott fejezetet.

Környei Vilmos „A Gyermekkorban a hipertonia epidemiológiája” című fejezetben összesíti a szakirodalom adatait, a nagy epidemiológiai vizsgálatok értékeit és korlátait, és segít eligazodni a vérnyomást gyermekkorban befolyásoló tényezők áttekintésében. A következő fejezetben, mely az etiológiai vonatkozásokat ismerteti, összefoglalja a különböző életkorban leggyakoribb, hipertoniához vezető elsődleges kórokokat.

Reusz György szakavatott biztonsággal ismerteti a vérnyomásmérési technikákat, s a különböző életkorokra jellemző vérnyomáshatárokat. A normális értékek ABPM-mel történt meghatározását külön alfejezetben taglalja. Ennek jelentőségét az húzza alá, hogy Reusz György e kérdéssel foglalkozó munkáinak alapvetően fontos szerepe volt a nemzetközileg elfogadott értékek meghatározásában. A „Hypertoniás gyermek vizsgálata” című fejezetben pedig nagyon jelentős gyakorlati szempontokra hívja fel a figyelmet. Általa írt további két nagyon fontos könyvrészlet a hipertonia terápiájával és a gyermekkorban jelentkező hipertoniás sürgősségi állapotokkal foglalkozik. E



nagy gyakorlati fontosságú területeken az eligazodást a kitűnő táblázatok segítik.

Túri Sándor e könyvben is az egyik kedvenc témáját, az eszenciális hipertonia molekuláris genetikájának legfontosabb kérdéseit foglalja össze. A genetika rohamos fejlődésének évtizedeit éljük, s ilyenkor igen nagy segítséget jelent e kitűnő összegezés. Egy későbbi fejezetben pedig a szerencsére ritka, de nagyon súlyos körképpel, a haemolyticus uraemiás szindrómához társuló hypertoniával foglalkozik.

Tulassay Tivadar a „Gyermekkori hypertonia patomechanizmusa” című fejezetben részletesen ismerteti a vérnyomás szabályozásának legfontosabb mechanizmusait, s szakavatott biztonsággal segít eligazodni a legújabb ismeretekben is (pl. a különböző iontranszport-folyamatok). E fejezet legfontosabb részének a gyermekkori szekunder hypertoniák pathomechanizmusaiával foglalkozó alfejezetet tartom, mert a magas vérnyomás differenciáldiagnózisa terén ezek az ismeretek elengedhetetlenek. Egy későbbi fejezetben pedig a hypertoniás vesekárosodásokra vonatkozó legfontosabb ismereteket foglalja össze.

Dzsinich Csaba munkássága többek között a renovascularis hypertonia sikeres megoldása terén nemzetközileg is ismert és elismert. Az e témával foglalkozó fejezetben széleskörű saját tapasztalataira alapozva foglalja össze a renovascularis hypertoniára vonatkozó irodalmi adatokat, s kitűnően illusztrálja a különböző betegségformákat, s azok műtéti, valamint intervencionális radiológiai megoldásait.

Körner Anna egy olyan hypertoniaformával foglalkozik, mely világszerte egyre gyakoribbá válik: a kövér gyermekek hypertoniájával. A magas vérnyomással vagy a diabetes mellitusszal foglalkozó konferenciák ma elképzelhetetlenek anélkül, hogy az obesitas, mint patogenetikai tényező ne szerepeljen napirenden.

A metabolikus szindróma gyermekkorban is egyre gyakoribbá válik, s az obesitas megfelelő kezelése gyermekkorban is mindmáig megoldatlan, a felnőttkorban alkalmazható gyógyszerek ugyanis ekkor nem javasolhatók. Madácsy László az előző fejezet logikus folytatásaként a diabeteses gyermekek hypertoniájának legfontosabb kérdéseit ismerteti.

Tory Kálmán fejezete a vegetatív idegrendszer és a hypertonia kapcsolatával foglalkozik. Ez a kérdés gyermekkorban ritkán képezte eddig a tanulmányok tárgyát, ezért nagyon fontosnak tartom a téma taglalását.

Külön kiemelem a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszeri aktivitás jelentőségének részletezését a vérnyomás szabályozásában. Kíváncsian várom azokat az eredményeket az irodalomból, hogy a felnőttkorban már bizonyítottan terápiás relevanciájú imidazolinerg rendszernek gyermekkorban van-e jelentősége, mert jelenleg erre vonatkozó ismereteink rendkívül hiányosak, feltehetően emiatt nem történik erről említés e könyvfejezetben.

Seri István és Tulassay Tivadar kitűnő összefoglaló fejezete az újszülöttek és csecsemők hypertoniájával foglalkozik. Ennek kiemelkedő jelentőségét abban látom, hogy ezt a témát magyar nyelven először foglalták össze úgy, hogy az elméleti alapok mellett a gyakorlat számára is fontos útmutatót adnak mind a diagnosztika, mind a terápia terén.

Radó Gábor hypertensív szemkárosodásokkal foglalkozó fejezetét azért is kiemelkedő fontosságúnak tartom, mert a hypertoniának ezzel a gyermekkorban is fontos szövődményével a hazai irodalomban magyar nyelven az utóbbi évtizedekben – tudomásom szerint – nem találkozhatunk.

Fekete Farkas Pál és Horváth Erzsébet „A hypertonia kardiológiai vonatkozásai” című fejezete és Szabó Attila „Hypertonia és érrendszer” című fejezete szerves egységben foglalja össze a gyermekkorban is egyre gyakoribbá váló cardiovascularis károsodások patomechanizmusát, diagnosztikáját és terápiáját.

Folyovics András és Farkas Viktor a hypertoniás eredetű központi idegrendszeri károsodásokat ismerteti, hangsúlyozva a fiziológiai és patofiziológiai történéseket. Hiánypótlónak tartom a gyermekkori stroke-kal foglalkozó alfejezetet.

Véleményemet összefoglalva megállapíthatom, hogy „A hypertonia gyermekkorban” című könyv a gyermekgyógyászok mindennapi munkájához igen értékesen járul hozzá, azonban a könyvet jó szívvel ajánlom a felnőttekkel foglalkozó kollégáknak is.

Farsang Csaba dr.

**Albrecht Scholz – Caris-Petra Heidel (szerk.): Das Bild des jüdischen Arztes in der Literatur Medizin und Judentum, Band 6., Mabuse-Verlag, Frankfurt am Main, 2001. 177 p.**

A háborút követő években a német értelmiség bátran nézett szembe a

Holocaust idején elkövetett szörnyűségekkel, őszintén beismerte bűneit, és minden úton igyekezett jóvátételt nyújtani az életben maradottaknak. Bűntudatuk jeleként megemlékeztek a meggyilkoltakról, és sok tanulmányban, könyvben, disszertációban számoltak be az elpusztult tudósok, művészek és orvosok sorsáról.

Albrecht Scholz, a drezdai egyetem orvostörténeti intézetének igazgatója, valamint asszisztense dr. Caris Petra Heidel Medizín und Judentum címmel kiadott sorozatukban a német-zsidó orvosok tragikus sorsának állítanak emléket.

A sorozat utolsó kötete ez évben jelent meg A zsidó orvos képe az irodalomban címmel. Ez talán a sorozat mindeddig legérdekesebb és leggazdagabb darabja.

A könyv 18 tanulmányt tartalmaz, és írói között 12 német, 5 lengyel és egy izraeli található. A német írók közül a drezdai Klaus Stiebert, neves regényírók, Arthur Schnitzler, Thomas Mann, Franz Kafka, Ernst Weiss, Alfred Döblin, Franz Werfel, Stefan Zweig, Arnold Zweig, Hans Habe stb. munkáiban szereplő zsidó orvosokat mutat be. Igen részletes és pontos munkát végzett a lübecki prof. Peter Voswinkel, amikor ábécé-rendbe gyűjtötte a 20 század német nyelvű irodalmában előforduló zsidó orvosok annotált névsorát. Albrecht Scholz és Werner Kohlert Friedrich Wolfot, az orvosírókat mutatja be nekünk. Hitler uralomra jutása idején menekülni kényszerült és először Párizsban, majd Spanyolországban, s végül Moszkvában talált menedéket.

A kötetben Shmuel Kottek képviseli az izraelieket. Kottek a 17–18. századi Németországban a zsidó orvosokkal szemben uralkodó, durva antiszemitizmusról számol be cikkében. A könyv lengyel szerzői szerint a lengyel irodalom általában kedvező színben tünteti fel a zsidó orvost, de kiemelik az orvos bizonytalan identitását a szövegekben. Monika Krzemien a 19–20. század irodalmából vetíti elénk a zsidó orvos alakját.

A következő négy lengyel író tragikus irodalmi orvossorsokról számol be. Joanna Obrusnik, Jurek Becker Jakob der Lügner című regényében szereplő Kirschbaum nevű kardiológus sorsát írja le, aki öngyilkos lett a varsói gettóban. Történetét filmre vették Németországban. Bozenka Plonka-Syroka a varsói gettóban éhen halt orvosoknak szenteli írását.

Ezek az orvosok tanulmányt írtak az éhség hatásáról az emberi szervezetre. Munkájuk fennmaradt és publikálták is a háború után, a szerzők maguk azonban mind elpusztultak.



Radoslaw Aniszcyk szintén a varsói gettóban meggyilkolt zsidók küzdelméről ír, Mark Edelman Der Wachter című könyve alapján. Edelman életben maradt, és orvos lett a háború után. Személyes élményeit ismertette munkájában. Igen emberpróbáló olvasmány ez is, különösen azoknak, akik megszenvedték a náci korszakot.

Az utolsó tanulmány rója Marek Szymaczak, szintén egy orvos, Ludwik Hirszfild könyvéről számol be. Hirszfild megszökött a gettóból és leírta mindazon borzalmakat, amelyeknek szemtanúja volt. Részletesen ír a gyermekek haláláról, akiket azért lőttek agyon az örök, mert kiszöktek a gettóból egy darab kenyérért.

A Scholz és C-P Heideel könyve nemcsak a zsidó orvos, hanem az egész zsidó nép tragédiájára emlékeztet. A szerzők nagy része akadémikus, többségük vezető tudományos tisztséget tölt be hazájában. Kívánatos lenne a munka magyar nyelvre fordítása.

*Emed Alexander dr.*

## GYÓGYSZERHÍRADÓ

### Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. január 1. és január 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Brain-Spest injekció	Medi-Radioforma	–	–	Radiofarmakon
Lenco-Scint injekció	Medi-Radioforma	–	–	Radiofarmakon
Trombo-Sint injekció	Medi-Radioforma	–	–	Radiofarmakon
Lidocain 2% injekció 10 ml	EGIS	lidocaine	2%	Helyi érzéstelenítő
Microcid 1% krém	Bioglan	hydrogen peroxyde	1%	Antiszeptikum
Actonel 35 mg filmtabletta	Aventis Pharma AB	risedronic acid	35 mg	Csontbetegségre ható szer
Cialis 10 mg filmtabletta	Lilly	tadalafil	10 mg	Urológiai készítmény
Cialis 20 mg filmtabletta	Lilly	tadalafil	20 mg	Urológiai készítmény
Stocrin 600 mg filmtabletta	MSD	efavirenz	600 mg	Vírusellenes szer
Menopur injekció	Ferring GmbH	menotropin HP	75+75 NE	Hormonkészítmény
Andraxan 250 mg filmtabletta	CSC Pharmaceuticals	flutamide	250 mg	Hormonantagonista
Lisdene 5 mg tableta	Novartis/Biochemie	lisinopril	5 mg	ACE-inhibitor
Lisdene 10 mg tableta	Novartis/Biochemie	lisinopril	10 mg	ACE-inhibitor
Lisdene 20 mg tableta	Novartis/Biochemie	lisinopril	20 mg	ACE-inhibitor
Hapilux 20 mg kapszula	Novartis/Biochemie	fluoxetine	20 mg	Antidepresszáns
Epex 5000 injekció fecskendőben (HSA-mentes)	Janssen/Cilag	epoetin-alfa	5000 NE	Vérszegénység elleni szer
Epex 6000 injekció fecskendőben (HSA-mentes)	Janssen/Cilag	epoetin-alfa	6000 NE	Vérszegénység elleni szer
Epex 7000 injekció fecskendőben (HSA-mentes)	Janssen/Cilag	epoetin-alfa	7000 NE	Vérszegénység elleni szer
Epex 8000 injekció fecskendőben (HSA-mentes)	Janssen/Cilag	epoetin-alfa	8000 NE	Vérszegénység elleni szer
Epex 9000 injekció fecskendőben (HSA-mentes)	Janssen/Cilag	epoetin-alfa	9000 NE	Vérszegénység elleni szer

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)



# PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Tisztifőorvosi Hivatal** pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete megyei tisztifőorvosi feladatkörének** ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint.  
Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi, higiénikus orvosi vagy fogorvosi szakképzettség és szakorvosi képesítés,  
– legalább 10 éves szakmai és 3 éves vezetői gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségtan-járványtan szakvizsga,  
– közigazgatási szakvizsga,  
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,  
– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),  
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,  
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 30 nap.

Elbírálás a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az Országos Tisztifőorvosnak címezve az OTH Humánpolitikai Főosztályra kérjük beküldeni (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.)

A **Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Stroke Centrumként** is működő, nemzetközi gyógyszervizsgálatokban résztvevő **Neurológiai Osztályára** állást hirdet **neurológus szakorvos, stroke érdeklődésű belgyógyász szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos (rezidens)** számára.

Jelentkezni lehet:

Dr. Marcell Mihály mb. főigazgatónál  
[2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1., tel: (06-28) 506-800]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet **Belgyógyászati Osztályára 2 fő belgyógyász szakorvos részére.**

Pályázati feltételek:

– orvos diploma,  
– magyar állampolgárság,

– MOK tagság igazolása,  
– közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,  
– erkölcsi bizonyítvány,  
– diploma és szakvizsga bizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

– az állás azonnal betölthető,  
– kiemelt bérezés,  
– szolgálati lakás biztosított,  
– házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **dr. Elek Attila** igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet **Belgyógyászati Osztályára gastroenterológus-belgyógyász szakorvos részére.**

A szakorvos feladata a belgyógyászati osztályon történő munkavégzés mellett a járóbeteg gastroenterológiai szakrendelés ellátása is.

Pályázati feltételek:

– orvos diploma,  
– magyar állampolgárság,  
– MOK tagság igazolása,  
– közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,  
– erkölcsi bizonyítvány,  
– diploma és szakvizsga bizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

– az állás azonnal betölthető,  
– kiemelt bérezés,  
– szolgálati lakás biztosított,  
– házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **dr. Elek Attila** igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet **Rehabilitációs Osztály Kardiológiai Részlegén kardiológus szakorvos részére.**

Pályázati feltételek:

– orvos diploma,

– magyar állampolgárság,  
– MOK tagság igazolása,  
– közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,  
– erkölcsi bizonyítvány,  
– diploma és szakvizsga bizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

– az állás azonnal betölthető,  
– kiemelt bérezés,  
– szolgálati lakás biztosított.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **dr. Elek Attila** igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet **Rehabilitációs Osztályára neurológus szakorvos részére.**

Pályázati feltételek:

– orvos diploma,  
– magyar állampolgárság,  
– MOK tagság igazolása,  
– közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,  
– erkölcsi bizonyítvány,  
– diploma és szakvizsga bizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

– az állás azonnal betölthető,  
– kiemelt bérezés,  
– szolgálati lakás biztosított.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **dr. Elek Attila** igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**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 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 kismencede vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

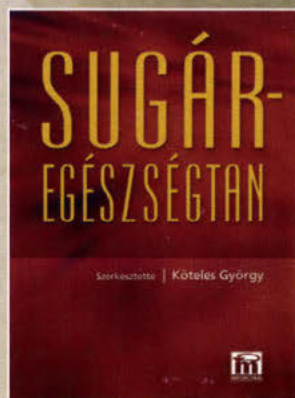
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

## 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




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

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 16. szám

2003 -04- 23

2003. április 20.

560 Ft

Az aorta ascendens aneurysma sebészeti kezelése ..... 739

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Enzimszubsztitúciós terápia Gaucher-kórban:  
az MRI-vizsgálat szerepe a visceralis és a csontelváltozások monitorozásában ..... 749

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Hármas hélix: a génterápia új ígérete ..... 757

A mikronizált fenofibrát pleiotrop hatása: Chlamydia pneumoniae  
ellenanyagszintek csökkenése ischaemiás szívbetegségben szenvedőkben ..... 765

## HORUS

Gondolatok a daganatok kezeléséről Verebély Tibor professzor  
munkássága tükrében ..... 769

A Klinikai Füzetek 100 évvel ezelőtt ..... 774

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK ..... 779

HÍREK ..... 783



06



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA





# A TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N



**Accuzide filmtabletta**  
**Accuzide 20 filmtabletta**  
Rövidített alkalmazási előirat

**Hatóanyag:** 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hypertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angioneurotikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; kétoldali veseartéria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitrális billentyűszűkület vagy hypertrophiás cardiomyopathia; dekompenzált szívelégtelenség; primer hyperaldosteronizmus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve, elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolitháztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 het elteltével a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tablettát Accuzide vagy 1 tablettát Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyéni eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergiás bőrreakciók, fejfájás, fáradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocytá- vagy thrombocytá-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.  
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előiratot is!  
Alk. El. OGYI eng. száma: 15991/41/2001  
ACZ-02-04-19

FIX KOMBINÁCIÓ:

(QUINAPRIL) + (HYDROCHLOROTHIAZID)

**Különösen hatékony:**

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

**Accuzide**<sup>®</sup>  
quinapril-HCTZ



Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488 3700 www.pfizer.hu

Társ a gyógyításban



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 16. szám – 2003. április 20.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

2003 -04- 23

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., Kiss János 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., Sóttonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,  
Tolnay Edina dr. és 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. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), I. Iffy dr. (New Jersey),  
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18000,- Ft, fél évre 10000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

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



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 16. szám – 2003. április 20.  
A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

April 20., 2003. Volume 144. No. 16.  
OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Az aorta ascendens aneurysma sebészeti kezelése  
Tomcsányi István dr. 739

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Enzimszubsztitúciós terápia Gaucher-kórban:  
az MRI-vizsgálat szerepe a visceralis és a  
csontelváltozások monitorozásában  
Tóth Judit dr., Szűcs Farkas Zsolt dr.,  
Benkő Klára dr., Maródi László dr. 749

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Hármas hélix: a génterápia új ígérete  
Intódy Zsófia dr., Perkins Brian D. dr.,  
Wilson John H. dr. 757

A mikronizált fenofibrát pleiotrop hatása: Chlamydia  
pneumoniae ellenanyagszintek csökkenése  
ischaemiás szívbetegségben szenvedőkben  
Márk László dr., Márki-Zay János dr.,  
Orosz István dr., Kondacs András,  
Erdei Ferenc dr., Katona András dr. 765

## HORUS

Gondolatok a daganatok kezeléséről  
Verebély Tibor professzor munkássága tükrében  
Faller József dr. 769

A Klinikai Füzetek 100 évvel ezelőtt  
Szállási Árpád dr. 774

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 779

HÍREK 783

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 784

Surgical treatment of ascending aortic aneurysm  
Tomcsányi I. 739

## CLINICAL STUDIES

Enzyme replacement therapy in Gaucher-disease:  
monitoring visceral and bone changes with MRI  
Tóth, J., Szűcs Farkas, Zs., Benkő, K., Maródi, L. 749

## ORIGINAL ARTICLES

Triple helix: a new promise for gene therapy  
Intódy, Zs., Perkins, B. D., Wilson, J. H. 757

A pleiotropic effect of the micronised fenofibrate:  
the reduction of plasma Chlamydia pneumoniae  
antibody levels in patients with coronary  
artery disease  
Márk, L., Márki-Zay, J., Orosz, I., Kondacs, A.,  
Erdei, F., Katona, A. 765

## HORUS

About the treatment of tumours on the basis  
of the work by Tibor Verebély  
Faller, J. 769

The Clinical Issues 100 years ago  
Szállási, Á. 774

FROM THE LITERATURE 779

NEWS 783



# Az aorta ascendens aneurysma sebészeti kezelése

Tomcsányi István dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Szív- és Érsébeszeti Osztály, Budapest  
(osztályvezető főorvos: Tomcsányi István dr.)

Az aorta ascendens aneurysma viszonylagos ritkasága ellenére rendkívül fontos körkép, mert állandó életveszély forrása. Az utóbbi évtized diagnosztikus, sebésztechnikai és anaesthesiologiai fejlődése ellenére, különösen a szövődményes esetek (ruptura, dissectio) műtétei nagy (30–45%) letalitással járnak. A szerző ismerteti 1994–2001 között operált 55 betegük adatait. A műtétek halálozása 16,4% (akut esetben 28%, elektív műtéteknél 6,6%) volt, ami a világirodalmi adatokkal összehasonlítva jónak mondható. Az eredmények javulását a korszerű műtéti módszerek bevezetésével, a szövetragasztó használatának és a hypothermiás keringésmegállítás alkalmazásának tulajdonítják. A szerző világirodalmi adatok ismertetése és saját tapasztalatok alapján összefoglalja az aorta ascendens aneurysma tünettanát, diagnosztikáját, a műtéti javallatokat, a sebészi megoldás módjait, valamint a korai és késői eredményeket.

**Kulcsszavak:** aorta ascendens aneurysma, sebészeti kezelés

**Surgical treatment of ascending aortic aneurysm.** Despite of its low incidence ascending aortic aneurysm is an extremely important disease due to its continuous lifethreatening feature. In spite of advanced diagnostic and surgical and anesthetic methods – developed in the last decade – aneurysm operations have high mortality rate particularly in cases of complications such as rupture or dissection (30–45%). Author discusses data of 55 patients operated on from 1994 to 2001. Overall mortality was 16,4% (28% for acute and 6,6% for scheduled cases) which is considered to be good in comparison to the literature. In good results contribute introduction of new surgical techniques, use of tissue glue, and hypothermic circulatory arrest. Author summarises symptoms, diagnostic modalities, surgical indication, methods of operation, early and late complications based on data from international literature and on his own experience.

**Key words:** ascending aortic aneurysm, surgical treatment

A mellkasi aorta a szervezet legnagyobb és legfontosabb ere, amelynek bármely szakaszán kóros tágulat – aneurysma – alakulhat ki. Ez az elváltozás viszonylagos ritkasága ellenére is rendkívül fontos, mert egyrészt életfontosságú szervek vérellátási zavarát okozhatja, másrészt bármely pillanatban bekövetkező dissectiója vagy rupturája azonnali halált okozhat és még az időben történő akut sebészeti beavatkozás esetén is magas morbiditással és mortalitással jár.

A diagnosztika, a tünettan és a kezelés módjának lényeges különbözősége miatt nagyon fontos megkülönböztetnünk a mellkasi aorta különböző szakaszain keletkező aneurysmákat. Nevezetesen éles határt kell vonnunk az aorta ascendensen és az aorta-ívén, valamint az aorta descendensen elhelyezkedő elváltozások között. Míg az utóbbiak akut szövődmény (dissectio, ruptura) esetén is 80%-ban konzervatív kezelést igényelnek (23, 30, 63) (csak a haemorrhaxot okozó vérzésnél kell azonnal operálni), az előbbieknél komplikációi csaknem kivétel nélkül azonnali (24 órán belüli) sebészeti beavatkozást indokolnak. A megkülönböztetés a műtéti megoldás technológiája miatt is feltétlenül indokolt, ugyanis az ascendens-ív aneurysmák ellátása szívsebészeti jártasságot és műszerezettséget igényel (extracorporalis perfusio, teljes test hypothermia, cardioplegia, cerebralprotectio stb.), a descendens aneurysmák pedig érsebészeti gyakorlatot igényelnek (gerince-

lő-védelem, abdominalis szakaszra való áttérjedés stb.). Éppen ezért jelen dolgozatunkban a továbbiakban csak az aorta ascendens és aortaív elváltozásai-  
val foglalkozunk.

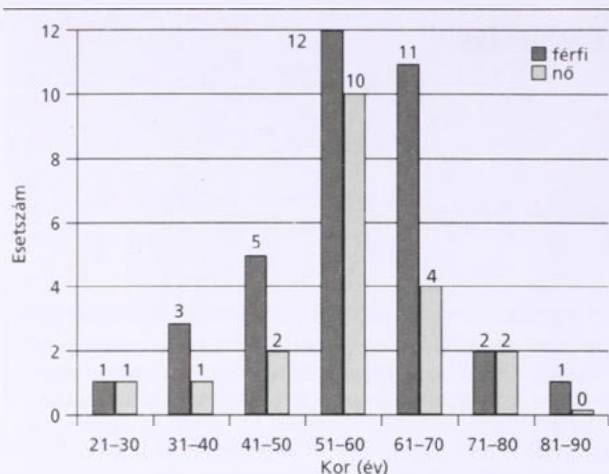
Egyrészt feldolgoztuk saját osztályunk beteganyagának 1994 júniusa és 2001. decembere között operált betegeinek adatait, másrészt áttekintjük a világirodalomban ezen kórképről írottakat, majd mindezek alapján próbálunk iránymutatást adni a teendőről.

## Betegek és módszerek

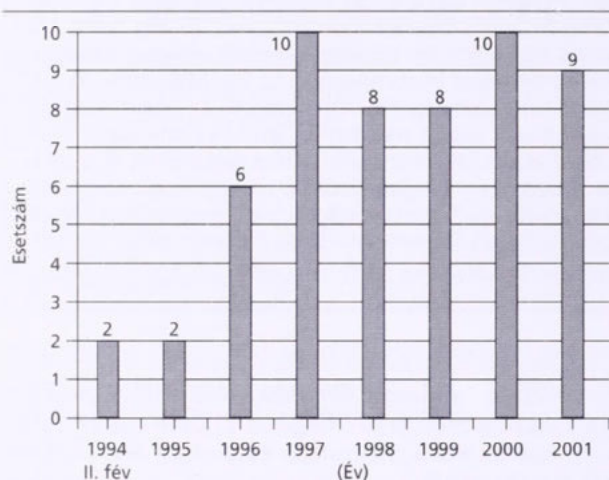
A Haynal Imre, majd Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Szív-és Érsébeszeti Klinikáján 1994 júliusa és 2001. decembere között 55 betegnél végeztünk műtétet az aorta ascendens aneurysmája miatt. Közöttük 35 férfi és 20 nő volt, életkoruk 21–83, átlagosan 55,6 év volt (1. ábra). Betegeink évenkénti megoszlását a 2. ábrán diagnózis szerinti megoszlását az 1. táblázatban tüntettük fel. Három betegnek volt Marfan-szindrómája, 23 betegnél aortabillentyű-elégtelenség és aneurysma együttesen állt fenn, és mindössze egy aortastenosishoz társult aneurysma fordult elő. Hét betegünknek akut dissectio okozott IV. fokú aortainsufficienciát. Anyagunkban négy olyan beteg volt, akinél korábban insufficiencia miatt műbillentyűt ültettünk be, és az első mű-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.





1. ábra: Betegeink kor és nem szerinti megoszlása



2. ábra: Betegeink évenkénti megoszlása

1. táblázat: Betegeink diagnózis szerinti megoszlása

Diagnózis	Esetszám
Aneurysma + aortainsufficiencia	23
Aneurysma + aortastenosis	1
Aneurysma dissecans + aortainsufficiencia	7
Aneurysma dissecans	20
Aneurysma + műbillentyű	4

tét után átlagosan négy évvel reoperációt indokló méretű ascendens aneurysma alakult ki. Aortadissectiót 28 esetben észleltünk, ezek között 24 akut, 3 krónikus és egy iatrogén volt (ez utóbbi aneurysma nélküli, coronaria-műtét kapcsán kanülált, igen vékony falú aorta ascendensen akutan alakult ki). Nem Marfan-szindrómás betegeink kivétel nélkül hypertoniások voltak, többé-kevésbé jól beállítva, és valamennyi betegben, akiben dissectió alakult ki, bizonyítható volt az akut fizikai vagy pszichés terhelés.

Itt kell megemlítenünk két érdekes családi halmozódást. Egy 1995-ben operált, akkor 35 éves férfi betegünkbe 5 évvel korábban aortabillentyű-elégtelenség miatt műbillentyűt ültettünk be, ezután évekig panaszmentes volt. Kontrollvizsgálatok során

észleltük az egyre növekedő ascendens aneurysmát, ezért 1995 februárjában a bentlévő, jól működő aortabillentyűre ültettük az ascendens protézist az a. coronariák reimplantációjával („kétüléses” Bentall-műtét). Ennek a férfi betegnek 2000-ben 17 éves fia hirtelen meghalt heves mellkasi fájdalmat követően, diagnózis nélkül, feltehetően aneurysmaruptura következtében. Másik, marfanoid alkatú 13 éves, 185 cm magas, 95 kg-os fiánál szűrővizsgálaton fedezték fel aorta ascendens aneurysmáját, amelyet a részletes vizsgálatok igazoltak, ezután Klinikánkon ez év áprilisában sikeres elektív Bentall-műtétet végeztünk. A másik esetben egy 59 éves, panaszmentes, aktív életet élő, sportoló férfinél szűrővizsgálat derítette ki IV. fokú aortainsufficienciával járó 56 mm-es aorta ascendens aneurysmáját, így került elektív Bentall-műtétre Klinikánkon 2000. június elején. Miután kiderült, hogy egytetű férfi ikerestvére van, nála is kértük a vizsgálatok elvégzését, és azok teljesen azonos viszonyokat mutattak. Őt 2000. augusztus végén operáltuk meg ugyanúgy. Mindketten jól vannak, aktív életüket panaszmentesen folytatják.

Betegeink mindegyikénél már a beküldő intézetben megtörtént a mellkas-röntgenvizsgálat és trans-thoracalis echokardiográfiás vizsgálat és 30%-uknál CT-vizsgálatot is végeztek, ezek vetették fel az aorta-aneurysma, ill. dissectio gyanúját. Intézetünkben három beteg kivételével mindegyiknél azonnal elvégeztük a transoesophagealis ultrahangvizsgálatot, ami perdöntőnek bizonyult a műtėti indikáció felállításában. A később elvégzett műtét az echoleletben leírtakat minden részletében igazolta. Mindennapi gyakorlatunkban ezen tapasztalataink alapján további vizsgálatokat nem végzünk elsősorban az idővesztéség elkerülésére, másrészt nem tesszük ki a beteget a további vizsgálatok kockázatainak. Mind ezen túl így jelentős költségmegtakarítást is elérhetünk. Dissectio fennállásakor coronarographiát a további szövődmények elkerülésére nem végzünk. Elektív műtétre került betegeknél 40 éves kor felett elvégeztük a coronarographiát (betegeink 33%-a), ennek alapján négy olyan betegünk volt, ahol aortocoronariás bypass felhelyezése is megtörtént.

A műtėti beavatkozás jellege 25 esetben akut, 30 esetben sürgető volt. A végzett műtétéink típus szerinti megoszlását a 2. táblázat mutatja. A beavatkozást mindig a bal a. femoralis comm. feltárással és kanülálásával kezdjük. Ez után median sternotomiából tárjuk fel a szívet és az aortát, egy kétnyílású vénás kanült vezetünk be és a bal kamrai decompressió kanült a bal pitvaron át alkalmazzuk. Az extracorporalis perfusio megindítása és a beteg hűtése után distalisan kirekesztjük az aortát, az aneurysmát legnagyobb domborulatán megnyitjuk és szelektív krisztalloid cardioplegiát végzünk a coronariák direkt kanülálásával és külső jégkásás hűtéssel kiegészítve. A helyzet pontos felmérése után döntünk a végzendő beavatkozásról. Minden műtétnél előlvasztott, alacsony porozitású műanyag ereket ültetünk be, az utóbbi néhány évben módunkban volt műbillentyűt is tartalmazó conduit beültetésére is. Ez lényegesen megrövidíti az aortakirekesztés idejét,



2. táblázat: A műtétek típus szerinti megoszlása

Műtét típusa	Esetszám
Op. sec. Bentall	26
Op. sec. Cabrol	1
Ascendens protézis + billentyű	2
Ascendens plastica + billentyű	1
Ascendens protézis + billentyűplastica	1
Ascendens protézis	14
Ascendens foltplastica	1
Ascendens + ívprotézis	5
REDO → Bentall	4
Összesen	55

nem kell külön bevarrni a műbillentyűt, majd erre varrni az érprotézist. Minden műtétet kétkomponensű szövetragasztót használunk (Biogluce, Cryolife Int., Inc. Kennesaw, GA USA), ez csökkenti a vérzést és a varratelégtelenség miatt a késői álaneurysma kialakulásának lehetőségét.

1996-tól alkalmazzuk az agyi károsodások kivédésére a mély hypothermiában (20 °C) történő teljes keringésmegállítást. Ennek lényege, hogy distalis irányban az aortaívet is elérő dissectio esetén a beteget lehűtve megállítjuk a szívmotort, eltávolítjuk az aortakirekesztőt, és az így szabaddá vált aortafal rétegeit összeragasztjuk, a szövettörmeléseket, véralvadékokat szem ellenőrzés mellett eltávolítjuk és az anastomosis is így készítjük el. Ez a technika nagymértékben fokozza a varratsor biztonságát. Ezt a módszert 14 esetben alkalmaztuk, ebből 12 dissectio volt. A keringésmegállítás ideje 20–37 perc, átlagosan 28 perc volt. Két betegünkönél volt csak szükség ennél hosszabb (51, ill.80 perc) keringésmegállításra, akiknél a dissectio az aortaívre, ill a descendens kezdetére is kiterjedt. Egyik betegünket a korai szakban vérzés miatt, a másikat a késő időszakban neurológiai szövődmény miatt elvesztettük. A többi betegünkönél a hypothermiás arresttel összefüggésbe hozható halálozás nem volt.

Lényegesnek tartjuk itt kiemelni, hogy a distalis anastomosis elkészülte után az a. femoralisból átkanulálunk a protézisbe, és így anterograd perfusióban folytatjuk a műtétet. Ezzel a módszerrel elkerüljük az anastomosis varratsorának és az állumennek túlnyomás alá kerülését.

## Eredmények

Az aorta ascendens aneurysma műteteink után 9 beteget veszítettünk el, ez 16,4%-ot tesz ki. A 25 akut műtét után 7 betegünk halt meg (28%). A 30 elektív sürgősséggel végzett beavatkozás után 2 beteget veszítettünk el, (6,6%). A halálokok közül 4 akut myocardialis infarctus volt, már a műtét kezdetekor fennálló, a coronariaszűkítések terjedő dissectio miatt. 4 esetben a reoperációnál is uralhatatlan vérzés lépett fel, és egy mors in tabula fordult elő, mert a beteg nem volt leválasztható a szívmotorról. Késői halálozás 3 ízben fordult elő, ebből kettő a dissectio,

ill. a műtét során kialakult definitív neurológiai károsodás miatt. Egy 84 éves betegünk hat hónappal a műtét után halt meg azzal összefüggésbe nem hozható okból. Operált betegeink közül tehát 43 jelenleg is él (78%), egy krónikus dissectio miatt már a műtét előtt hemipareticus betegünk kivételével valamennyien panaszmentesek, aktív életet élnek, többségük dolgozik. Úgy vélem, hogy eredményeink nemzetközi összehasonlításban is megállják helyüket (világirodalmi adatokat l. alább).

## Megbeszélés

A szívsebészetnek a XX. század közepén indult fel-felvirágzása kapcsán a szívsebészet úttörői: DeBakey, Cooley, Crawford, majd Robicsek, Borst, Bentall (7, 8, 13, 14, 15, 30, 63) ma is érvényesnek tartott elveket valószínűsíthetően meg, és olyan műtéti eljárásokat dolgoztak ki, amelyeket manapság is alkalmazunk a mindennapi gyakorlatban. Természetes módon a fejlődés ezen a területen sem állt meg, így nagyon sok új eljárás ma már polgárjogot nyert, és színesíti repertoárunkat.

Az aneurysmák etiológiájuk szerint lehetnek atheroscleroticus, degeneratív (pl. Marfan-szindróma), infectiosus (syphilis, mycosis stb.) és iatrogén (diagnosztikus vagy sebészeti beavatkozás utáni) eredetűek, illetve csatlakozhatnak az aortabillentyű veleszületett vagy szerzett elváltozásaihoz (bicuspidalis aortabillentyű, stenosis vagy insufficiencia).

A legfontosabb rizikófaktor a hypertonia, különösen akkor, ha az nem kezelt vagy rosszul beállított, aminek jelentős kiugrásokkal tarkított erős ingadozás a következménye. Formájuk szerint megkülönböztetünk sacularis és fusiformis aneurysmákat. Kóros tágulat esetén akkor beszélünk aneurysmáról, ha az adott aortaszakasz átmérője másfélszeresen meghaladja az azon a helyen normálisan várható átmérőt. Míg az atherosclerosis talaján kialakul aneurysmák a meszes és lágy plakkok, ill. ép területek váltakozása folytán bizarr alakúak lehetnek, addig a rugalmas rostok genetikai hiba okozta degenerációja miatt képződött aneurysmák diffúzak, hosszúak, olykor az egész thoracalis szakaszra kiterjednek. Az aortabillentyű betegségeihez társuló aneurysmák is különbözöek: aortastenosisban a szűkületen kiáramló erős vérsugár (jet) egy körülírt területen okoz kóros tágulatot, az anulusdilatio okozta aortainsufficiencia esetén ugyanaz a degeneratív folyamat az aorta ascendens diffúz tágulatát okozza. Ennek – mint később látni fogjuk – a sebészeti megoldásban is jelentősége van. A fal szerkezete szerint megkülönböztetünk valódi és álaneurysmákat. Az előbbiekre az jellemző, hogy az aneurysma fala az érfal mindhárom elvékonyodott rétegét tartalmazza, míg az utóbbiakat a belső réteg(ek) repedése folytán csak a külső réteg(ek) határolják. Az aneurysmák többségében thrombusok képződhetnek, és ez egyrészt diagnosztikus nehézségeket okozhat (pl. méretmeghatározás angiográfiával), másrészt további szö-



vödmények (ismétlődő periferiás embolisatio, stroke) forrása lehet.

Az aneurysmákra jellemző a meg nem határozható ütemű, de folyamatos, olykor ugrásszerű növekedés (20). Vizsgálataik szerint a dissectio vagy ruptura kockázata az átmérő növekedésével fokozódik, ha az átmérő 60 mm-nél nagyobb, évente 3,7% rupturával, 6,9% ruptura + dissectióval és 11,8% halálzással számolhatunk. Különböző adatbázisok alapján végzett vizsgálatok szerint az átmérő éves növekedési üteme 1–8 mm. A kisebbek évente 1–4 mm-rel nőnek, az 5 cm-nél nagyobbak estén az átmérő éves növekedési üteme 8–10 mm is lehet. A Laplace-törvény értelmében az átmérő növekedésével az oldalnyomás hatványozottan növekszik, megállíthatatlan circulus vitiosus alakul ki. Minél nagyobb az aneurysma, annál nagyobb a ruptura és a dissectio veszélye. *Davies és mtsai* 9 éven át követték 721 beteget, 3115 vizsgálattal megállapították, hogy a kis aneurysmák (< 50 mm) rupturája 2%-ban, a közepeseké (50–59 mm) 3%-ban, a nagyoké (> 50 mm) 6,9%-ban fordul elő évente. Előfordulhat, hogy először csak az intima reped be, ún. intramuralis haematoma alakul ki, ilyenkor a folyamat stagnálhat. Más esetben az aortafal rétegei közé nagy nyomással behatoló vér a kerület egy részén vagy körkörösén hosszabb szakaszon szétválasztja az intimát és a mediát: dissectio lép fel. Ez önmagában is életveszélyes állapot, bármikor komplett rupturává fejlődhet, de az aortából eredő, életfontosságú szerveket ellátó erek kiszakadása vagy az állumen kompressziója miatti elzáródása folytán halálos szövödmények forrása (myocardialis infarctus, stroke stb.) lehet.

A dissectióknak különböző formái lehetnek, a kétféle közismert felosztás szerint osztályozzuk azokat (8, 22, 30, 63). A klasszikus, DeBakey szerinti I. típus az ascendens kezdődik és végigterjedhet az egész aortán, a II. típus az ascendensre lokalizálódik, a III. típus a descendensre kezdődve distalis irányba terjed. Az ennél egyszerűbb Stanford-felosztás A és B típust különbözteti el: az A típus az aorta ascendensen, a B pedig a descendensen kezdődik. Manapság leggyakrabban proximalis (DeBakey I. és II., ill. Stanford A típus) és distalis (DeBakey III., ill. Stanford B típus) dissectióról beszélünk. Ez az egyszerűsített felosztás minden szempontból (diagnosztika, sürgősség, ellátás formája stb.) messzemenően megfelel a hétköznapi rutin igényeinek.

Az aorta ascendens aneurysmának – hasonlóan más aneurysmákhoz – nincs saját, jellegzetes tünete, ugyanakkor a betegek 40%-a tünetmentes. Növekedése során – a környező szervekre gyakorolt nyomása, illetve a célszervek vérellátási zavara miatt – következményes tünetek jelentkeznek. Így v. cava superior szindróma alakulhat ki, az aortaívre terjedés esetén a trachea nyomása folytán köhögés, stridor, dyspnoe, haemoptoe, recidiváló pneumonia léphet fel. Ha a degeneratív folyamat vagy a nyomásterhelés okozta dilatáció az aortabillentyűt is eléri, egyre fokozódó aortainsufficiencia alakul ki annak minden jellegzetes klinikai tünetével, és a beteg állapota rohamosan romlik. Az a. coronariák vérellátási zavara, valamint a bal kamra hypertrophia mi-

atti relatív coronariainsufficiencia anginiform panaszokat okoz. Az aneurysma dissectiója hirtelen fellépő, megsemmisülés érzésével társuló késszúrászerű éles fájdalommal jár, amely lassan spontán enyhülhet, de cardiogen shockhoz is vezethet. Ha a folyamat a coronariaszájakokra is ráterjed, az myocardialis ischaemiát idéz elő az akut infarctusra jellemző EKG- és enzimelváltozásokkal kísérve. Így magyarázható a két kórkép gyakori összetévesztése. Ha a dissectio az aortaív ágait (truncus brachiocephalicus, bal a. carotis comm. és a. subclavia) is eléri, rendkívül változatos és fluctuáló tünetcsoport alakul ki. A két kar közötti vérnyomáskülönbség, a periferiás pulzusok tapinthatóságának változása, centrális neurológiai tünetek, a tudatállapot hullámozása jellegzetesnek mondható.

Miután akut esetben a beteg sorsát az időtényező rendkívüli módon befolyásolja, minden áron törekednünk kell a gyors diagnózisra a beteg mielőbbi megfelelő ellátást nyújtani tudó szakintézetben való elhelyezése érdekében.

Mint a fent leírtakból láthatjuk, a korrekt diagnózis felállítása nem könnyű feladat. A gondos anamnéziselevél és (az esetleg gyorsan változó tünetek miatt többször ismételt) fizikális vizsgálat iránymutató lehet. A rutin kétirányú mellkas-röntgenfelvételen láthatjuk a középarnyék kiszélesedését, a sternum usuratióját, a trachea dislocatióját. A korszerű képalkotó eljárások közül ma már sok helyen elérhető a komputertomográfia, amely csaknem kivétel nélkül korrekt adatokat szolgáltat az aneurysmáról. Még informatívabb az MRI-vizsgálat, ez azonban kevesebb intézményben érhető el. A legtöbb információt a transthoracalis és méginkább a transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat nyújtja. Pontosán meg tudhatjuk az aneurysma méretét, a környező szervekhez való viszonyát, láthatjuk a benne lévő thrombust, dissectio esetén az intimarepedés helyét, kiterjedését, a kettős lument, a kóros áramlást, a coronariaszájak eredését, az aortabillentyű állapotát, a regurgitatio mértékét. Mindezek az adatok rendkívül fontosak a műtéti indikáció felállításában és a végzendő műtét megtervezésében. Saját tapasztalataink szerint az általunk végzett műtétek szinte 100%-ban igazolták a gyakorlott vizsgáló által leírtakat. Elektív esetekben célszerű coronarographiát is végezni, különösen a 40 évesnél idősebb, több rizikófaktorral bíró betegeknél, mert ugyanazok a tényezők hajlamosítanak koszorúér-betegségekre is, amelyek az aneurysmát is okozhatták. Az aortographia nem nyújt több információt a fenti vizsgálatoknál, így – különösen akut esetekben – nem végzünk érfestést, egyrészt időtakarékoság, másrészt kockázatsökkentés (a katéterrel végzett manipuláció és a nagy nyomással beadott kontrasztanyag kiterjesztheti a dissectiót, komplettálhatja a rupturát) miatt.

A szövödménymentes aorta ascendens aneurysma műtéti indikációja a magas halálzással járó spontán kórlefolys és a korszerű műtéti megoldások alacsony mortalitási arányt mutató eredményeinek összehasonlítása folytán ma már általánosan elfogadottnak tekinthető. A felfedezett és nem operált aneurysmás betegeknek egy, három és öt év múlva



már csak 65, 36, ill. 20%-a él! Felmérések szerint a betegek 32–47%-ának a halálát ruptura okozza. A ruptura a legveszélyesebb szövődmény: a betegek mintegy fele érkezik élve a kórházba, ahol az első 6 órában 54%-uk, 24 óra alatt 76%-uk meghal. Dissectio esetén az első 24 óra halálozása 25%, az első héten 50%, az első hónapban 75%, az első évben 90% a mortalitás! Ezeknél a szövődménymentes aneurysmák elektív sebészeti megoldása lényegesen jobb rövid és hosszú távú eredményekkel jár. Napjainkban a korai halálozás elektív műtéteknél 5–6% (8, 19, 22, 30, 63) és ez messze jobb a spontán kórelfolyás halálozásánál.

Mindezek ellenére a sebészeti beavatkozás optimális időzítése különböző okokból bizonytalan. Egyrészt a thoracalis aneurysma természetes lefolyására vonatkozó irodalmi adatok – azok viszonylag nagy száma ellenére – korlátozottak, nehezen összehasonlíthatóak, különösen a sebészeti beavatkozás kimenetelét illetően (6, 24, 25, 32). Másrészt ebben a populációban más cardiovascularis betegségek társulása rendkívül gyakori, ezért sok beteg más cardiovascularis betegségben hal meg még az aneurysma rupturája előtt. A dilemmát fokozza az állandóan javuló eredmények ellenére napjainkban is fennálló magas műtéti kockázat. Mégis azt mondhatjuk, hogy ma már általánosan elfogadott tankönyvi adat az, hogy a szövődménymentes aorta ascendens aneurysmát meg kell operálni, ha annak átmérője eléri az 55–60 mm-t (30, 32, 33, 34, 42, 59, 63). Marfan-szindróma esetén a műtéti javallat fél cm-rel kevesebb, tekintettel a magasabb dissectio-, ill. rupturarányra. Különösen igaz ez a szülni kívánó nőbetegeknél. Az aorta ascendens aneurysma elektív műtéti megoldásának az általános anaesthesiologiai ellenjavallatokon kívül speciális kontraindikációja nincs. A szövődményes (ruptura, dissectio) aneurysma műtéti megoldása abszolút indokolt, kontraindikációja a kiterjedt (EKG-val és enzimemelkedéssel igazolt) myocardialis infarctus, a definitív neurológiai károsodás és a zsigeri ágak elzáródása folytán kialakult akut hasi katasztrófa.

A rupturán kívül az aorta ascendens aneurysma akut dissectiója is extrém súlyos állapot, ami a fent leírt rendkívül magas spontán halálozással jár. A betegség intimarepedéssel kezdődik, amelyet intramuralis vérzés előzhet meg. Proximalisan a dissectio elérheti az aortabillentyűt, akutan akár IV. fokú aorta-insufficienciát okozva, és/vagy a coronariaszájadékokat érintve súlyos myocardiumischaemiát idéz elő, vagy rupturálhat a pericardiumba akut pericardialis tamponáddal heveny életveszélybe sodorva a beteget. A felsoroltak miatt tehát azonnal operálnunk kell. A dissectio distalis irányban is gyorsan terjedhet, fokozatosan növelve az állument, ami akár nagyobb is lehet a valódinál és ezzel nő a ruptura veszélye (Laplace-törvény). Ugyanakkor a fals lumen az oldalágak nyílását elzárva életfontosságú szervek ischaemiáját okozza.

Az aorta ascendens aneurysma műtéti megoldása ma is nagy kihívást jelent a sebészek számára, különösen a szövődményes esetek okozhatnak nehézségeket. Az utóbbi évtizedekben azonban több mód-

szert is kidolgoztak, amelyek alkalmazásával a műtéti halálozás szövődménymentes aneurysmák elektív műtéteinél 5–6%-ra csökkent (2, 3, 5., 6, 8, 22, 24, 29). Az aortabillentyűt és a coronariaszájadékokat nem érintő elváltozásnál a kórosan tágult szakasz resectiójával és egyszerű csőprotézis implantációjával megoldható a betegség. Bonyolultabb a helyzet nagyfokú aortabillentyű-elégtelenség esetén. Ilyenkor két változat lehetséges: ha a coronariaszájadékokat hordozó aortaszakasz viszonylag ép, nem túl tág, kétféle megoldást választhatunk. Az aortabillentyűt resectiója után műbillentyűvel pótoljuk, majd a coronariaszájadékoktól distalis kórosan tágult aortaszakaszt csőprotézissel helyettesítjük. A másik, napjainkban egyre inkább favorizált módszer szerint igyekszünk a strukturálisan ép – csak az anulusdilatació miatt insufficiens aortabillentyűket megtartani, azokat felfüggesztve záróképességüket helyreállítani és így rögzítjük a commissurákat a műanyag érprotézishez (16, 17, 18, 19, 27., 28, 31, 38, 45, 46, 51, 60). Különösen *David és mtsai* (16, 17, 18, 19, 27) értek el ezzel a módszerrel kiváló eredményeket. Ők 1988–1996 között 208 ascendens aneurysma műtét közül 101 betegnél ilyen billentyűmegtartó műtétet végeztek, 73 remodeling és 28 dacron-csőgraft alkalmazásával. Betegeiket 3–108, átlagosan 31 hónapig követték. Operatív halálozás 2 volt, egy betegnek kellett aortainsufficiencia miatt műbillentyűt beültetni, a késői mortalitás 5 eset volt. Így a hatéves túlélésük ezzel a módszerrel 87% (!) 1999-ben már 126 ilyen műtétről számolnak be, hasonlóan kiváló eredményekkel. *Harriner és mtsai* (28) szintén a strukturálisan ép aortabillentyű reimplantációját végzik dacron-csőgrafttal, és az korrigálja az anularis ectasiát éppúgy, mint a sinusok és a sinotubularis átmenet kóros tágulatát. 1993–1997 között 48 beteget operáltak ezzel a módszerrel műtéti halálozás nélkül, később két beteget vesztek el, és csak három betegnek kellett aortainsufficiencia miatt műbillentyűt beültetni. Szerintük ez a típusú műtét jól megválogatott esetekben kiváló eredményeket ad. *Simon és mtsai* (51) 15 betegnél végeztek aortabillentyű resuspenziót, közülük 13 jól van, egyenél conduitot kellett beültetni, egyet sepsis miatt elvesztettek. Szerintük a középtávú eredmények jók, a hosszú távú eredmények értékelésére még várni kell. A billentyűmegtartó műtétek eléggé nem hangsúlyozható előnye az, hogy a betegek mentesülnek az életfogytig tartó anticoagulans terápia minden lehetséges szövődményétől és egyéb hátrányaitól.

Nehezebb helyzetben vagyunk, ha az elváltozás a billentyűre és a coronariák eredésére is ráterjed. A komplex problémát csak összetett műtéttel oldhatjuk meg. Az eredeti megoldást, amit ma is világszerte leggyakrabban alkalmaznak, és mi magunk is a legtöbbször ezt a műtétet (vagy ennek módosított változatát) végeztük, *Bentall és DeBonno* 1968-ban írták le (7): aorta-műbillentyű beültetése erre rávarrt csőprotézissel, majd ennek oldalába a megfelelő pontokon a coronariaszájadékok beültetése és a műanyag ér beburkolása a megmaradt aortafallal. Ezt hívják inclusiós technikának. Az eredeti Bentall-műtétnél azzal a megfontolással varrták vissza az



aortafalat a protézisre, hogy ezzel csökkentsek az utóvérzést. *Kouchoukos* (35, 36) úgy módosította a Bentall-műtétet, hogy a coronariaszájadékokat kb. 5–6 mm-es talppal kivágta az aortafalból és azokat így mobilizálva varrta be a műanyag érbe, és nem varrta vissza az aortafalat a protézisre. Ezt nevezzük nyitott technikának. Manapság sokan ezt a módszert követik (37, 40, 41, 49, 54, 64). *Westaby és mtsai* (58) egy sebész tízéves, ezzel a módszerrel elért eredményeit elemzik a coronariaszövődmények gyakoriságának és a korai halálozás rizikófaktorainak meghatározására. 1988 és 1999 között 140 aortagyökpótlást végeztek, közöttük 34 Marfan-szindrómás betegnél 5,7%-os kórházi halálozással. Megállapítják, hogy a halálozást fokozza, ha a beteg a NYHA IV. stádiumban van, shockos állapotban kerül műtetre, akut dissectiója van, a bal kamra ejekciós frakciója 30% alatt van, az extracorporalis perfusio ideje meghaladja a 160 percet, vérzés miatt reoperálni kell vagy a beteg veseelégtelenség állapotában van. A coronariaszövődmények vonatkozásában azt állapítják meg, hogy a nyitott módszerrel sem myocardialis ischaemia, sem jobb kamra diszfunkció nem fordult elő. Ők mindig mobilizálják a coronariaszájadékokat, ez után végzik a reimplantációt, a jobb coronaria esetén csak a distalis anastomosis megvarrása után. *Panos és mtsai* (44) 1985–1999 között 150 betegből 65-öt a nyitott, 85-öt az eredeti Bentall-féle inclusiós technikával operáltak 9,3%-os operatív mortalitással. Az akut dissectióban operáltak halálozása 24,2, az elektíven operáltaké 5,4% volt! Vérzés miatti reoperáció a nyitott technika után csak 4,6%, míg az inclusiós technika után 7,2% volt. Megállapítják, hogy a nyitott módszernél kevesebb a vérzés és a coronariaszájadék körüli álaneurysma-képződés, de megjegyzik, hogy mindenhová szövetragasztót is használtak. Ezzel a módszerrel – saját tapasztalataink alapján – teljes mértékben egyetérthetünk. Magam 1994 óta a módosított Bentall-műtétet végzem: a bal coronaria-szájadékot kimetszés és mobilizálás nélkül varrom be a protézis megfelelő pontján készített 4–5 mm átmérőjű nyílásba, majd a jobb coronariaszájadékot 10 mm átmérőjű talppal mobilizálás után ültetem be az érprotézisbe. Ezen technika alkalmazhatóságát bizonyítja, hogy az általam így módon az utóbbi négy évben operált 25 beteg között korai halálozás nem fordult elő, késői halálozás pedig mindössze kettő volt neurológiai szövődmény miatt. 1994 óta minden betegnél használunk két-komponensű szövetragasztót (52), részben a szétvált rétegek egyesítésére, részben az anastomosisok megerősítésére. Megfigyeléseink szerint jelentős mértékben csökkent így az utóvérzés, kevesebb akut reoperációt végzünk és késői valódi vagy álaneurysma miatt nem volt szükség reoperációra.

A Bentall-műtethez hasonló módszert írt le *Cabrol* (9, 10), aki a rekonstrukciót úgy végzi, hogy a coronariák anastomosisát egy közbeiktatott vékonyabb műanyag érrel oldja meg. Mi magunk ezt a módszert csak egy esetben alkalmaztuk, így azzal saját tapasztalatunk nincs.

Speciális esetet jelentenek a Marfan-szindrómás betegek, akinél a betegség gyorsabban progrediál,

hosszabb aortaszakaszra terjed ki, és ezért gyakran több, ismételt beavatkozásra van szükség (1, 55, 57). *Tambeur és mtsai* (55) 78 Marfan-szindrómás betegről számolnak be, akiknél aortagyökpótlást kellett végezniük. Közülük 42-nél billentyűmegtartó, 36-nál billentyűpótló műtétet végeztek. A követési idő 41, ill. 65 hónap volt. Az öt éves túlélés a billentyűmegtartó műtétek után 100%, a műbillentyű-beültetésen átesettek körében 88% volt. Mindezek alapján arra a következtetésre jutnak, hogy miután az aneurysma mérete gyakran meghatározza a billentyűmegtartó műtét megvalósíthatóságát, ők akkor javasolják Marfan-szindrómás betegnél a műtét elvégzését, amikor a beteg aortagyökének átmérője eléri az 50 mm-t és az echokardiográfia normális aortabillentyűket mutat. *Alexiu és mtsai* (1) 1972–1998 között 65 Marfan-szindrómás beteget operáltak, köztük 42 férfit és 23 nőt 15–79, átlagosan 41,7 éves korban. Aortainsufficiencia 58 betegükön fordult elő, 31-en a NYHA III–IV. stádiumban voltak. Krónikus aneurysmája 45 betegnek volt, A típusú dissectio 20 betegnél fordult elő: 16 akut és 4 krónikus. A műtétek közül 22 akut, 5 sürgős és 38 elektív volt. A műtėti megoldás 6 eredeti Bentall, 56 nyitott műtét volt, 52 különböző típusú mechanikus műbillentyűt, ill. 3 homograftot ültettek be. Szövetragasztót 21 betegnél alkalmaztak, 5 betegnél történt mély (18 °C) hypothermiában keringésmegállítást. Műtėti eredményeik jónak mondhatóak, a korai halálozás 4 beteg (6,1%) volt.

A népesség általános öregedése folytán világszerte egyre idősebb betegek kerülnek szívűműtetre (12, 29, 43) *Okita és mtsai* (43) pl. 1978 és 1997 között 1157 thoracalis aorta aneurysmát operáltak és közülük 261 beteg volt 70 éves vagy annál idősebb. Közöttük a műtėti halálozás 21% volt, szemben a 70 évesnél fiatalabb korosztály 13%-os halálozásával. Ha sürgősség miatt operáltak, a halálozás 31%-ra emelkedett. Megállapítják, hogy az utóbbi évek jelentős fejlődése ellenére az idősebb betegek műtėti kockázata különösen sürgősség esetén fokozott, és a magas mortalitási arány fő oka az életfontosságú szervek preoperatív működési zavara.

Ha az aneurysma vagy a dissectio distalis irányban az aortaívre is áttérjed, a műtėti megoldás nehezebb. A gondot elsősorban az agy hypoxiás károsodástól való megvédése jelenti a kirekesztés idejére. Általánosságban két módszer terjedt el. Az egyik a mély hypothermiában, –18 –20 °C-on történő teljes keringésmegállítást. Ilyenkor a kirekesztés eltávolításával szabadon varrjuk meg a distalis anastomosisot, legtöbbször úgy, hogy a szétvált rétegeket az alvadékok eltávolítása után kétkomponensű szövetragasztóval egyesítjük (26, 62), majd tefloncsikkokkal erősített tova futó varratot végzünk. Az agy védelmét a hűtőesen túl fokozhatjuk még a v. cava superior felől végzett retrograd perfusióval is. Ennek az oxygeniáció kívül még az az előnye is megvan, hogy mintegy „kimossa” az esetlegesen odakerülő corpuscularis elemeket, csökkentve ezzel a stroke kockázatát. A másik módszer az agyi erek, az a. anonyma és a bal a. carotis communis direkt perfusiója külön kanülálással. Mi magunk csak a teljes test hypothermiás



keringésmegállítást alkalmaztuk 14 betegünknel retrograd cerebralis perfusio nélkül (39, 52). Miután eredményeink jónak mondhatók ezzel a módszerrel, szövödményt nem észleltünk, a továbbiakban is ezt a gyakorlatot követjük. Ha a dissectio a kisgörbületen megy tovább, de a páratlan ágak eredését nem érinti, úgynevezett „félív” pótlást kell végezni: a kisgörbületen hosszabbra szabott protézissel rekonstruáljuk az aortát. Ha a nagygörbület is érintett, két változat lehetséges. Az egyik módszer szerint vagy egyenként ültetjük vissza a csőprotézisbe a nagyereket, vagy gyárilag három oldalágas műeret használunk. A másik módszer szerint egy közös talppal körbevágjuk a három oldalágat, és azt egy anastomossissal varrjuk be a műanyag ér oldalába. Ez a technika természetesen csak olyan esetekben alkalmazható, amikor a dissectio nem terjed rá ezen erek eredésére. Irodalmi adatok szerint az aortaívre terjedő aneurysmák rekonstrukciójánál a stroke-incidencia mintegy 3–7%. Bizonyos esetekben maga a perfusióhoz szükséges kanülálás is oka lehet az agyi károsodásnak embolisatio előidézésével. Újabbban egyre többen propagálják a jobb a. subclavia kanülálását, és a szívsebészek körében a jó tapasztalatok nyomán egyre inkább elterjedőben van ez a módszer (4, 50, 61, 65) Az a. femoralis kanülálásának az is lehet az egyik hátránya, hogy túlnyomás alá helyezi az állument, ezzel fokozza a dissectio terjedését, és újabb szervek szenvedhetnek anoxiás károsodást.

Újabb kihívást jelentenek a mind gyakrabban végzendő reoperációk. *Carrel és mtsai* (11) szerint visszatérő aneurysma, perzisztáló vagy új dissectio, újonnan fellépő billentyű- vagy coronariabetegség, grafftörzés vagy műbillentyű-endocarditis tehet szükségessé reoperációt. Ők 1977 és 1991 között 876 műtétet végeztek, ugyanakkor 120 reoperáció történt a bioprotézis hibája, aneurysmarecidiva, pseudoaneurysma vagy új dissectio miatt. A reoperáció mortalitása anyagukban 5,8% volt. *Dossche és mtsai* (21) 1974 és 1998 között 834 beteget operáltak gyöki és ascendens aneurysma miatt, ezek közül 56-ot kellett reoperálni, 44%-ukat ál, 32%-ukat valódi aneurysma miatt. A két műtét között átlagosan 51 hónap telt el. Kórházi mortalitásuk 5,4%, a késői 16,9% volt.

Saját beteganyagunkban az 55 műtétből 5 volt reoperáció. Egy 41 éves férfi betegünknel akut ascendens dissectio miatt 1998 januárjában foltplasztikát végeztünk az aorta ascendensen, majd 2000 novemberében recurrens aneurysma és mérsékelt fokú insufficiencia miatt ascendens protézis beültetést végeztünk az aortabillentyű commissuráinak resuspensiojával. A másik négy betegnél az első műtétjüknel csak műbillentyű-beültetés történt, az ascendens ectasiát csak az aortotomia plasztikájával korrigáltuk. Átlagosan négy évvel az első műtétet követően reoperációt indokló méretű aorta ascendens aneurysma alakult ki kifogástalan műbillentyű-funkció mellett. A reoperációk során a meglévő műbillentyűkre varrtuk az ascendens protézist, és ebbe ültettük az a. coronariákat (mintegy „kétüléses” Bentall-műtét történt). Valamennyi betegünk a második műtét óta eltelt 1–7 éve jól van, panaszmentes.

A reoperációk kapcsán egy érdekes saját megfigyelést tettem. A billentűhibákhoz (stenosis vagy insufficiencia) társuló ascendens aneurysmák keletkezési mechanizmusa között különbség van, ami morfológiai különbséghez is vezet. Aortastenosisban ugyanis az egyirányú, excentrikus jet az aortafal egy bizonyos, viszonylag kis területét károsítva alakítja ki az aneurysmát, aortainsufficienciában pedig a rugalmas rostok degenerációja okozza az anulusdilatációt és ugyanez a patológiai alapja az ascendens aneurysma kialakulásának is. Ha aortastenosis miatt kicseréljük az aortabillentyűt, megszűnik az aneurysmát kiváltó kóros jet, az aortotomiás varratsorral (esetleg kimetszéssel) korrigáljuk az aorta ascendens, nem újul ki az aneurysma. Ezzel szemben aortainsufficienciánál nem elegendő a műbillentyű-beültetés, mert a kóros aortafal bennhagyása recurrens aneurysmát okoz. Saját reoperált betegeink között egy sem volt aortastenosis utáni reoperáció, mindegyiküknel az alaptergység insufficiencia volt nagy anulusdilatációval.

Mi magunk 1990-ben e lap hasábjain számoltunk be az aortavitiumhoz társuló aorta ascendens aneurysma műtéti megoldásáról (56). Akkor még mindössze hét esetről írhattunk, de megállapításaink jó része ma is helytálló. Az azóta eltelt időben mind a diagnosztika, mind a szívsebészet jelentős fejlődésen ment át világszerte és hazánkban is. Az esetszámok emelkedésével szemléletünk és műtéttechnikánk is jelentősen fejlődött, egyre újabb módszereket sajátítottunk el és egyre jobb minőségű anyagokkal dolgozhatunk. A Magyar Szívsebészeti Társaság adatai szerint Magyarországon 1999-ben 75, 2000-ben 78, 2001-ben pedig 84 aorta ascendens/ív aneurysmát operáltak szívsebészeink, a műtétek 11%-a Klinikánkon történt (47, 48).

Saját tapasztalatainkat az alábbiakban összegezhettük. Diagnosztikában a legpontosabb információkat a transoesophagealis echokardiográfia szolgáltatja. Akut esetekben az idővesztés és a szállítási trauma elkerülésére korrekt leletek és pontos diagnózis birtokában újabb vizsgálatokat nem végzünk, nem ismétlünk. Coronarographiát csak stabil állapotú, 40 évesnél idősebb betegnél végzünk. Sebésztechnikai szempontból fontosnak tartjuk kiemelni, hogy minden műtétet az a. femoralis kanülálásával kezdünk, és ez jelentősen fokozza a biztonságot a műtét gyakran kritikus első szakaszában. Ugyanilyen jelentős momentum, hogy a distalis anastomosis elkészülte után átkanülálunk a protézisbe, így az anterograd áramlással elkerülhető az állument túlnyomás alá kerülése és a varratsor szétfeszítése. Eredményeinket nagymértékben javította a szövetragasztó használata, amellyel csökken a varratelégtelenségből eredő vérzés és a késői álaneurysma kialakulásának veszélye. Ugyancsak biztonságfokozó tényező a mély hypothermiás keringésmegállítás alkalmazása. Jelentőségét az agy, a gerincvelő és a zsigerek hypoxiás károsodástól való adekvát védelmén túl abban is látjuk, hogy szükségtelessé teszi a kirekesztést, ezzel elkerülhető a károsodott aortafal további sérülése és ezáltal is csökken a cerebralis embolia veszélye, valamint elősegíti a sebészi feltárást, gyorsabbá, pon-



tosabbá és biztonságosabbá teszi az anastomosis el-  
készítését.

A fent leírtak alapján egyértelmű, hogy napjaink  
korszerű diagnosztikus eszközei (CT, MRI és minde-  
nek felett a specificitásában és szenzitivitásában fe-  
lülmúlhatatlan transoesophagealis echokardiográ-  
fiás vizsgálat) lehetővé teszik a korai és korrekciós  
diagnózist, az anaesthesiologia és intenzív terápia a bete-  
gek biztonságos perioperatív ellátását, a modern se-  
bészeti módszerek és eszközök (érprotézisek, szövet-  
ragasztók, varróanyagok) az eredményes műtéteket.  
Mindezek alkalmazásával érhető el, hogy a beavat-  
kozás nélkül rossz spontán kórlefolyású, gyakran  
akut életveszélyes állapotot előidéző aorta ascen-  
dens aneurysmában szenvedő betegeinket meg-  
menthessük.

**IRODALOM:** 1. Alexiou, C., Langley, S. M., Charlesworth, P. és mtsai: Aortic Root Replacement in Patients With Marfan's Syndrome: The Southampton Experience *Ann Thorac Surg.*, 2001, 72, 1502-1508. – 2. Bachet, J. E., Goudot, B., Dreyfus, G. D. és mtsai: Surgery for acute type A aortic dissection: the Hospital Foch experience (1977-1998). *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 2006-2009. – 3. Bachet, J.: Acute Type A aortic dissection: can we dramatically Reduce the surgical mortality? *Ann Thorac Surg.* 2002, 73, 701-703. – 4. Baribeau, Y. R., Westbrook, B. M., Charlesworth, D. C. és mtsai: Arterial inflow via an axillary artery graft for the severely atheromatous aorta. *Ann Thorac Surg.*, 1998, 66, 33-37. – 5. Bauer, M., Pasic, M., Schaffarzyk, R. és mtsai: Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.*, 2002, 73, 720-724. – 6. Bayegan, K., Domano-  
vits, H., Schillinger, M. és mtsai: Acute type A aortic dissection: the prognostic impact of preoperative cardiac tamponade. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.*, 2001, 20, 1194-1198. – 7. Bentall, H., de Bono, A.: A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 1968, 23, 338-339. – 8. Borst, H. G., Heinemann, M. K., Stone, C. D.: Surgical treatment of aortic dissection. Churchill Livingstone, New York, 1996. – 9. Cabrol, C., Pavie, A., Gandjbakhch, J. és mtsai: Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries. New surgical approach. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, 81, 309-315. – 10. Cabrol, C., Pavie, A., Mesuirdrey, P. és mtsai: Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986, 91, 17-25. – 11. Carrel, T., Pasic, M., Tkebuchava, T. és mtsai: Reoperations after operation on the thoracic aorta: etiology, surgical techniques, and prevention. *Ann Thorac Surg.*, 1993, 56, 259-268. – 12. Caus, T., Frapier, J. M., Giorgi, R. és mtsai: Clinical outcome after repair of acute type A dissection in patients over 70 years-old. *Eur. J. Cardiothoracic Surgery.*, 2002, 22, 211-217. – 13. Cooley, D. A.: Surgical treatment of aortic aneurysm. W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1986. – 14. Cooley, D. A.: Aortic aneurysm operations: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 1959-1962. – 15. Crawford, E. S., Snyder, D. M.: Surgical treatment of thoracic and thoracoabdominal aneurysms. In *Aneurysms*. Szerk.: Kersten, M. D., Moulder, P. V., Webb, W. R. Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1986, 62-85. – 16. David, T. E., Feindel, C. M.: An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, 103, 617-621. – 17. David, T. E.: Aortic root aneurysms: remodeling or composite replacement? *Ann Thorac Surg.*, 1997, 64, 1564-1568. – 18. David, T. E., Armstrong, S., Ivanov, J. és mtsai: Aortic valve sparing operations: an update. *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 1840-1842. – 19. David, T. E., Armstrong, S., Ivanov, J. és mtsai: Surgery for acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 1999-2001. – 20. Davies, R. R., Goldstein, L. J., Coady, M. A. és mtsai: Early rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg.*, 2002, 73, 17-28. – 21. Dossche, K. M., Tan, E., Schepens, M. A. és mtsai: Twenty-four year experience with reoperations after ascending aortic or aortic root replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 16, 607-612. – 22. Dzsiniich Cs.: Aorta-

dissectio. In: *Heveny cardiovascularis kórkepek*. Szerk: Préda I. Medicina, Budapest, 2001, 401-419. old. – 23. Dzsiniich Cs., Sepa Gy., Járányi Zs. és mtsai: Sebészeti megfontolások B típusú aorta disszekció esetében. *Magyar Sebészet* 2001, 6, 53-59. – 24. Ehrlich, M. P., Grabenwöger, M., Kilo J. és mtsai: Surgical treatment of acute type a dissection: is rupture a risk factor? *Ann Thorac Surg.*, 2002, 73, 1843-1848. – 25. Ergin, M. A., Spielvogel, D., Apaydin, A. és mtsai: Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 1834-1839. – 26. Fugunaga, S., Karck, M., Harringer, W. és mtsai: The use of gelatin-resorcin-formalin glue in acute aortic dissection type A. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 15, 564-570. – 27. Greater, T., Langer, F., Nikoloudakis, N. J. és mtsai: Valve-preserving operation in acute aortic dissection type A. *Ann Thorac Surg.*, 2000, 70, 1460-1465. – 28. Harringer, W., Pethig, K., Hagl, Ch. és mtsai: Replacement of ascending aorta with aortic valve reimplantation: midterm results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 16, 803-808. – 29. Hoefler, D., Ruttman, E., Riha, M. és mtsai: Factors influencing intensive care unit length of stay after surgery of acute aortic dissection type A. *Ann Thorac Surg.*, 2002, 73, 714-719. – 30. Isselbacher, E. M.: Diseases of aorta. In *Heart Disease*. Szerk.: Braunwald, E., Zipes, D. P., Libby, P. 6 th. ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 2001, 1422-1448. old. – 31. Kallenbach, K., Pethig, K., Leyh, R. G. és mtsai: Acute dissection of the ascending aorta: first results of emergency valve sparing aortic root reconstruction. *Eur. J. Cardiothoracic Surgery.*, 2002, 22, 218-222. – 32. Kazui, T., Washiyama, N., Bashar, A. H. M. és mtsai: Surgical outcome of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg.*, 2002, 74, 75-82. – 33. Kirali, K., Mansuroglu, D., Rabus, M. B. és mtsai: Does conservative surgical approach improve early and late outcome in patients with acute type a aortic dissection? *Cardiovasc. Surg.*, 2002, 10, 23-30. – 34. Kirklin, J. W., Barratt-Boyes, B. G.: *Cardiac surgery*. 2nd ed. Churchill-Livingstone, New York, 1993. – 35. Kouchoukos, N. T., Karp, R. B., Blackstone, E. H. és mtsai: Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a composite graft. *Ann Surg.*, 1980, 192, 403-413. – 36. Kouchoukos, N. T., Marschall, W. G., Wedige-Stecker, T. A.: Eleven year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986, 92, 691-705. – 37. Mingke, D., Dresler, C., Stone, C. D. és mtsai: Composite graft replacement of the aortic root in 355 patients with aneurysm or dissection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998, 46, 12-19. – 38. Murashita, T., Kumihara, T., Shiya, N. és mtsai: Is preservation of the aortic valve different between acute and chronic type A aortic dissection? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, 20, 967-972. – 39. Nagy, E., Tomcsányi I., Somogyi, A. és mtsai: Aneszteziológiai tapasztalataink és eredményeink aorta ascendens műtéteknél. *Érbetegségek*, 2000, 7, 77-80. – 40. Niederhauser, U., Rüdiger, H., Vogt, P. és mtsai: Composite graft replacement of the aortic root in acute dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1998, 13, 8144-50. – 41. Neiderhauser, U., Künzli, A., Genoni, M. és mtsai: Composite graft replacement of the aortic root: long term results, incidence of reoperations. *Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1999, 47, 317-21. – 42. Niederhauser U., Künzli A. Seifert és mtsai: Conservative treatment of the aortic root in acute type A dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 15, 557-563. – 43. Okita, Y., Ando, M., Minatoya, K. és mtsai: Early and long-term results for surgery for aneurysms of the thoracic aorta in septuagenarians and octogenarians. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 16, 317-323. – 44. Panos, A., Amahzoune, B., Robin, J. és mtsai: Influence of technique of coronary artery implantation on long-term results in composite aorticroot replacement. *Ann Thorac Surg.*, 2001, 72, 1497-501. – 45. Pessotto, R., Santini, F., Pugliese, P. és mtsai: Preservation of the aortic valve in acute type A aortic dissection complicated by aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67, 2010-2013. – 46. Pethig, K., Milz, A., Hagl, Ch. és mtsai: Aortic valve reimplantation in ascending aortic aneurysm: risk factors for early valve failure. *Ann Thorac Surg.*, 2002, 73, 29-33. – 47. Péterffy Á., Tomcsányi I.: A magyar szívsebészet teljesítménye az ezredfordulón. *Card. Hung.*, 2001, 31, 185-188. – 48. Péterffy Á., Tomcsányi I.: A magyar szívsebészet teljesítménye 2001-ben. *Card. Hung.*, 2002. – 49. Prifti, E., Bonacchi, M., Frati, G. és mtsai: Early an long-term outcome in patients undergoing aortic root replacement with composite graft according to the Bentall's technique. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, 21, 15-21. – 50. Sabik, J. F., Lytle, B. W., McCarthy, P. M. és mtsai: Axillary artery: an alternative site of arterial cannulation for patients with extensive aortic and peripheral vascular disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, 885-891.



– 51. Simon, P., Mortiz, A., Moidl, R. és mtsai: Aortic valve resuspension in ascending aortic aneurysm repair with aortic insufficiency. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 60, 176-180. – 52. Simonfalvi I., Tomcsányi I., Nagy E. és mtsai: Mérsékelt és mély hipotermia alkalmazása akut aorta ascendens dissectio miatt végzett műtéteknél. *Érbetegségek*, 1998, 4, 133-136. – 53. Stanger, O., Oberwalder, P., Dacar, D. és mtsai: Late dissection of the ascending aorta after previous cardiac surgery: risk presentation and outcome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, 21, 453-458. – 54. Szabolcs Z., Bartha E., Bodor E. és mtsai: Az aortagyök rekonstrukciójával szerzett tapasztalataink. *Magy. Seb.*, 1998, 51, 287-291. – 55. Tambeur, L., David, T. E., Armstrong, S. és mtsai: Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with the Marfan syndrome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, 17, 415-419. – 56. Tomcsányi I., Lónyai T., Tarr F. és mtsai: Aorta vitiumhoz társuló aorta ascendens aneurysma műtéti megoldása. *Orv. Hetil.*, 1990, 131, 1567-1570. – 57. Westaby, S.: Aortic dissection in Marfan's syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 67, 1861-1863. – 58. Westaby, S., Katsumata, T., Vaccari, G.: Aortic root replacement with coronary button re-implantation: low risk and predictable outcome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, 17,

259-265. – 59. Westaby, S., Saito, S., Katsumata, T.: Acute type A dissection: conservative methods provide consistently low mortality. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 73, 707-713. – 60. Westaby, S., Saito, S., Anastasiadis, K. és mtsai: Aortic root remodeling in atheromatous aneurysms: The role of selected sinus repair. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, 21, 459-464. – 61. Whitlark, J. D., Goldman, S. M., Sutter, F. P.: Axillary artery cannulation in acute ascending aortic dissections. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, 1127-1129. – 62. Windisch M., Nagy G., Szabolcs Z. és mtsai: Mély hypothermiában végzett műtétek során szerzett tapasztalataink. *Magy. Seb.*, 1998, 51, 297-300. – 63. Yacoub, M.: Disaeses of the thoracic aorta: the surgical approach. In: *Pan Vascular Medicine*. Szerk.: Lanzer, P., Topol, E. J.: Springer, Berlin, 2002. – 64. Yakut, C.: The nex modified Bentall procedure: „The Flanged Technique”. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, 2050-2052. – 65. Yavuz, S., Göncü, M. T., Türk, T.: Axillary artery cannulation for arterial inflow in patients with acute dissection of the ascending aorta. *Eur. J. Cardiothorac. Surgery.*, 2002, 22, 313-315.

(Tomcsányi István dr., Budapest, Szabolcs u. 33-35. 1135)

# MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## ajánlata



Kassai Tibor

### Helmintológia

Az állatok és az ember féregélesztők okozta bántalmái

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

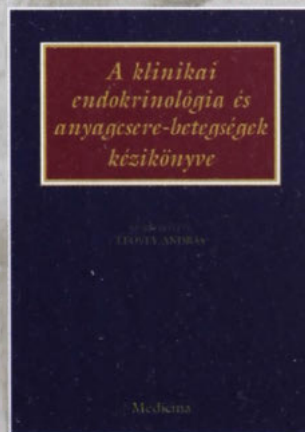
Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

### A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

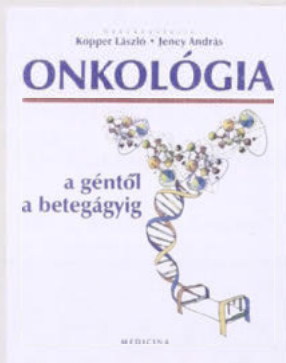
E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét,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

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





# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

## Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

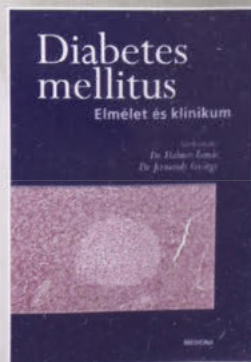
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



## Enzimszubsztitúciós terápia Gaucher-kórban: az MRI-vizsgálat szerepe a visceralis és a csontelváltozások monitorozásában

Tóth Judit dr.<sup>1</sup>, Szűcs Farkas Zsolt dr.<sup>1</sup>, Benkő Klára dr.<sup>1</sup> és Maródi László dr.<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika (igazgató: Kollár József dr.)<sup>1</sup>  
 Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék (tanszékvezető: Maródi László dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** A Gaucher-kór a leggyakoribb lysosomális tárolási megbetegedés, amelynek gyógyítására napjainkban már rendelkezésre áll a folyamatos enzim-pótló kezelés. **Célkitűzés:** Az enzimszubsztitúciós terápiában (ESZT) részesülő Gaucher-kóros beteg visceralis és csontelváltozásainak képalkotó eljárásokkal történő követése. **Módszer:** Nyolc I. típusú Gaucher-kóros beteg (8–39 év) vizsgálataira került sor, akik 1–8 év óta részesülnek ESZT-ban (30–80 IU/ttkg/hó alglucerase vizsgálat vagy imiglucerase). A felső hasról a kezelés előtt, majd évente készült mágneses rezonancia vizsgálat (MRI), amely során a máj- és a léptérfogat pontos meghatározására is sor került. A csontelváltozások feltérképezése MRI- és hagyományos röntgen felvételek segítségével, a csontvelő infiltráció mértékének megállapítása MRI-vel szemikvantitatív módszerrel történt a combcsontokban. **Eredmények:** Minden betegben hepato-, és splenomegalia volt észlelhető ESZT előtt, amelynek mértéke a terápia hatására mind a nyolc esetben csökkent. A májtérfogat csökkenése a splenectomián átesett betegekben kifejezettebb volt. A csontvelő Gaucher-sejtes infiltrációjának mértéke kezelés hatására 6 betegben csökkent. A csontérintettségben bekövetkező javulás később jelentkezett, és lassúbb folyamat, mint a hasi szervekben bekövetkező változás. A két splenectomián átesett betegben 4 alkalommal MRI-vel diagnosztizált csontkrízis alakult ki, amelynek tünetei az enzimadag emelésére megszűntek. A hagyományos röntgen felvételeken a csontvelő-infiltráció mértéke és a csontkrízissel járó morfológiai eltérések nem voltak megítélhetők. **Következtetések:** Vizsgálataink azt bizonyítják, hogy az enzimszubsztitúciós terápia hatékony eljárás a Gaucher-kóros betegek gyógyításában. MRI-vel a máj és a lép volumen pontosan kiszámítható, a csontvelő-infiltráció mértéke meghatározható, ezáltal a megbetegedés diagnosztikájában és a terápia hatására bekövetkező változások monitorozásában megbízhatóan használható. Segítséget nyújt az enzim megfelelő adagolásában, és a dózisémlés szükségességének megállapításában. Az MRI használható a csontkrízis és osteomyelitis differenciál diagnózisában is.

**Kulcsszavak:** Gaucher-kór, mágneses rezonancia vizsgálat (MRI), enzimszubsztitúciós terápia (ESZT), máj, lép, csontvelő

**Enzyme replacement therapy in Gaucher-disease: monitoring visceral and bone changes with MRI.** *Introduction:* Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal storage disorder. It can be successfully treated with infusion of the modified deficient enzyme. *Aim:* Visceral and skeletal changes during enzyme replacement therapy (ERT) in patients with type 1 Gaucher disease (GD) were studied by radiological methods. *Methods:* Eight patient with GD (8-39 years) were examined, who underwent ERT for 1-8 years (30-80 IU/bwkg/months Ceredase or Cerezyme). MRI from the upper abdomen were made before ERT was started and once a year during ERT, that allowed measurement of hepatic and splenic volume. The bone changes were depicted by MRI and conventional X-ray images. Bone marrow infiltration was estimated by MRI scans of femora with semiquantitative method. *Results:* Hepato- and splenomegaly were detected before ERT, which decreased in each patient during therapy. Decrease of liver volume was more expressed in patients with splenectomy. The infiltration of the bone marrow with Gaucher cells has reduced during treatment in six cases. Decreases of hepato-splenomegaly occurred earlier and faster, than the improvement of bone disorders. Two splenectomised patients exhibited 4 episodes of bone crisis diagnosed by MRI. Their symptoms regrediated on increased enzyme doses. The grade of bone marrow infiltration and occurent bone complications could not be detected by conventional X-ray films. *Conclusions:* We conclude that the use of ERT in all patients leads to marked improvements in visceral and skeletal pathology of patients with Gaucher disease. The volume of the liver and the spleen, and the extension of bone marrow infiltration can be measured precisely by MRI, so it can be the method of choice in the diagnosis and in the monitoring of response to ERT. MRI helps to determine the appropriate enzyme dosage and to establish the necessity of elevation the enzyme dose. MRI can be practicable in the differential diagnosis of bone crisis and osteomyelitis.

**Key words:** Gaucher-disease, magnetic resonance imaging (MRI), enzyme replacement therapy (ERT), liver, spleen, bone marrow



A Gaucher-kór örökletes tárolási betegség, amelyben a glukocerebrozidáz enzim kódoló DNS-szakaszon mutáció jön létre, és ennek következtében glukocerebrozid halmozódik fel a monocytákban/macrophágokban, amely a több szervet érintő tünetegyüttes kialakulásához vezet (6). A betegségnek három formája ismert. Leggyakrabban – 90–95%-ban – az I-es (nem neuronopathiás) típus fordul elő. A vezető tünetek: progresszív anaemia, thrombocytopenia, hepatomegalia, splenomegalia, hypersplenilia, lymphadenopathia, leukopenia, csontfájdalom, különböző súlyosságú csontérintettség és esetenként tüdő-, hasnyálmirigy-, mellékvese-, pajzsmirigy-, illetve veseelváltozások. Régebben csak a megbetegedés tüneteit lehetett gyógyszerrel csökkenteni, a fájdalmakat csillapítani. Súlyos pancytopenia, hypersplenilia esetében a lép eltávolítása átmeneti javulást eredményezett, később azonban a csontelváltozások súlyosbodásához vezetett. Áttörést hozott a kezelésben a kilencvenes évek elején bevezetett enzimszubsztitúciós terápia (ESZT), amelyet kezdetben placentából kivont természetes enzimmal, jelenleg rekombináns enzimmal végzünk (11, 19, 26).

A visceralis szervek állapotának pontos felmérését, különösen a szervtér fogatok meghatározását az enzimszubsztitúció bevezetése tette fontossá (32). A máj és a lép térfogatváltozásának pontos megadása a kezelés hatásának leírésében elengedhetetlen.

Hasi ultrahangvizsgálattal a szervnagyság és annak változása csak hozzávetőlegesen állapítható meg, bár irodalmi adatok utalnak használhatóságára (11). A szervek térfogata komputertomográfiával is pontosan megállapítható, az ionizáló sugárzás miatt azonban a szervezetre káros, és nem nyújt információt a csontvelő-érintettség mértékéről. Mindezek alapján az MRI tűnik célszerűnek a Gaucher-kóros betegek alapkivizsgálásában és követésében (9, 20, 23).

Gaucher-kóros betegekben a glikozilceramid tartalmú macrophagok (Gaucher-sejtek) elfoglalják a zsíros csontvelő helyét, ezért gyakran lépnek fel csontelváltozások. Az ESZT hatására a csontérintettség mértéke csökken. A csontelváltozások vonatkozásában világszerte több képalkotó vizsgálóeljárást használnak, ezek között szerepel a hagyományos röntgenvizsgálat (19), az MRI (18, 30, 31) és a szcintigráfia (17, 22), a kvantitatív eljárások közül a kvantitatív CT (17, 31), a denzitometria (15), és a kvantitatív MRI (14, 25, 31, 33).

MRI-vel a csontvelő direkt módon vizsgálható és a csontok egyéb elváltozásai is jól detektálhatók (18, 30, 34). A hagyományos röntgenfelvételek azonban nem adnak információt a csontvelő állapotáról, holt a terápia hatására a csontvelőben indul meg először változás.

Tanulmányunkban beszámolunk nyolc Gaucher-kóros beteg hasi szerveiben és csontrendszerében ESZT hatására bekövetkezett változásokról, amelyeket MRI-vizsgálattal követtünk nyomon 8 éven át.

## Betegek, módszerek

Magyarországon jelenleg 26 biokémiai, szövettani és genetikai vizsgálattal igazolt I. típusú Gaucher-kóros beteget tartunk nyilván. Tanulmányunkban 8 beteg adatai szerepelnek, akik ESZT-ban részesülnek, vagy hosszabb ideig részesültek. Négy beteg (2 fiú, 2 nő) 8 év, egy leánygyermek 3 év, egy felnőtt nőbeteg pedig 1 év óta kap enzimszubsztitúciós kezelést. Két nőbeteg 2,5, illetve 3,5 évig részesült infúziós terápiában, amely finansziális okok miatt megszakadt. A vizsgált betegek átlagos életkora 24,7 év (8–39 év). A betegek 1999 előtt alglucerase (Ceredase, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA), azóta imiglucerase (Cerezyme, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA) infúziót kaptak, illetve kaptak. A terápiás adag 30–80 IU/ttkg/hónap között változott. Leggyakrabban 30 IU/ttkg/hónap volt a dózis, de néhány esetben (csontkrisz, laboratóriumi paraméterek romlása, máj és/vagy lép méretének növekedése miatt) szükségessé vált az enzim adagjának 40–80 IU/ttkg/hónap dózissá emelésére.

## MR-protokoll

Az alapkivizsgálás részeként, majd évente hasi MRI-vizsgálat történt IT térérejtű Shimadzu SMT 100X berendezéssel testtekercs alkalmazásával. Axiális T1 súlyozott (TR: 500 ms, TE: 20 ms), T2 súlyozott (TR: 2000 ms, TE: 90 ms), protondenzitású (TR: 2000 ms, TE: 20 ms) és coronalis T1 súlyozott (TR: 500 ms, TE: 20 ms) rétegfelvételeket készítettünk. Az axiális síkú rétegfelvételek segítségével számítottuk a máj- és lépvolument. Minden rétegfelvételel megmértük a máj és a lép területét úgy, hogy a szervek körvonalát az MRI-berendezés pultján körülrajzoltuk (1. ábra). Ez után összeadtuk az összes, rétegenként mért területértéket és megszoroztuk a rétegvastagsággal. A szervtér fogatokat cm<sup>3</sup>-ben adtuk meg, és kiszámítottuk a cm<sup>3</sup>/testtömeg (kg) arányt is. Ez utóbbi értékkel jobban tudunk az utánkövetésben számolni, mivel a testsúly változó, különösen gyermekkorban. Célnak volt a vizsgált régió egyéb szerveinek (hasnyálmirigy, vesék, mellékvesék, nyirokcsomók) megítélése is.

Évente egy alkalommal a femurokról coronalis T1 (TR: 500–600 ms, TE: 20 ms), T2 súlyozott (TR: 2000–3000 ms, TE: 90 ms) és zsírelnyomós STIR (short Tau inversion re-



1. ábra: Axiális T1 súlyozott MRI-kép. A máj és lép területét a szervkontúrok körberajzolásával, megfelelő szoftver segítségével határozzuk meg. A térfogatot az egyes szeleteken mért területek összege és a szeletvastagság szorzata adja meg

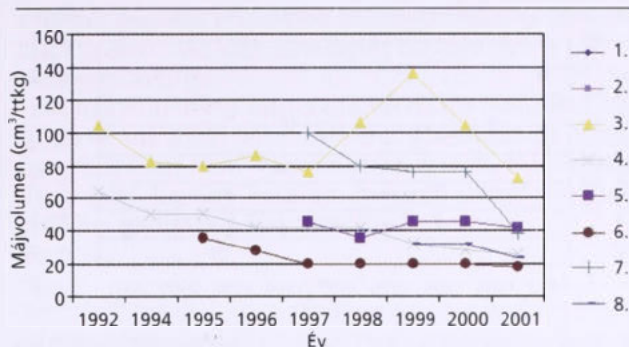
Rövidítések: ESZT = enzimszubsztitúciós terápia



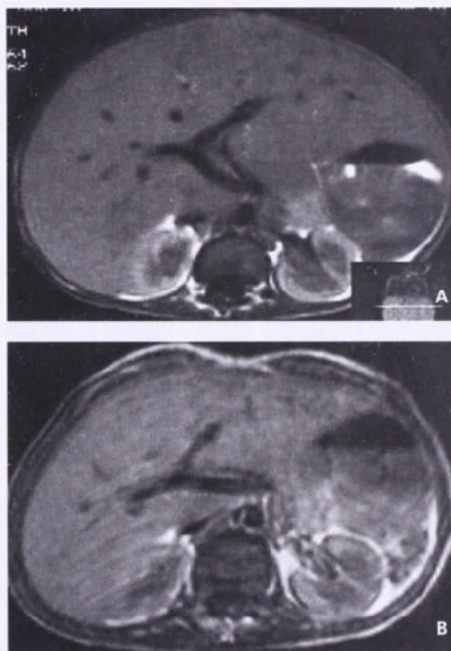
covery, TR: 2000 ms, TE: 35 ms, TI: 110 ms) rétegfelvételeket készítettünk 5 mm-es szeletvastagsággal, párhuzamosan a combcsont lefutásával. Egyidejűleg kétirányú hagyományos röntgenfelvételek is készültek a femurokról. Bármely végtagra lokalizálódó, akut fájdalom, duzzanat, bőrpír, mozgáskorlátozottság esetén az érintett régióról soron kívüli MRI és röntgenvizsgálat készült. Az MRI-képeken vizsgáltuk a csontvelő jelintenzitását, a T1 és T2 jel csökkenését infiltráció jelének értékeltük. Ennek foka alapján súlyossági stádiumokat határoztunk meg, ahol a 0. stádium jelöli az érintettség hiányát, az 1. a proximalis metaphysis, a 2. a diaphysis, a 3. a distalis metaphysis, a 4. a trochanter major, az 5. a trochanter minor, a 6. pedig a distalis epiphysis infiltrációját (34). A 10 év alatti gyermeket ebből a besorolásból kizártuk, mert ebben az életkorban a vörös csontvelő mennyisége nagyobb a zsíros csontvelőhöz képest, ami megzavarhatja a pontos beosztást. A T2 súlyozott és a STIR képeken látható magas, T1 súlyozott felvételen detektálható alacsony jel oedemára jellemző, amely a betegség aktivitására utal. A T1 és a T2 súlyozott képeken magas jel vérzésre (extracelluláris methaemoglobin) jellemző. Vizsgáltuk a csontok alakváltozását, a krónikus infarctusra, ill. csontnecrosisra utaló eltéréseket. A hagyományos röntgenfelvétel leletét összehasonlítottuk az MRI eredményeivel.

## Eredmények

A betegek visceralis és csontelváltozásait jellemző legfontosabb adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. Minden betegben májmegnagyobbodást mutatunk ki az alapvizsgálat során. Ennek mértéke: 30–136 cm<sup>3</sup>/ttkg (átlag 71cm<sup>3</sup>/ttkg) között változott. ESZT hatására minden betegben csökkent a májtérfogat (2. ábra). Az esetek többségében a csökkenés az enzimpótló kezelés elkezdését követő néhány évben kifejezettebb volt, majd a regresszió üteme mérséklődött. A legkifejezettebb javulás a két kora gyermekkorban splenectomián átesett fiúgyermekben (2. és 5. számú) következett be, akik közül az 5. számú beteg májvolumene 3 éves enzimterápia hatására 136 cm<sup>3</sup>/ttkg-ról 72 cm<sup>3</sup>/ttkg-ra (3. ábra), a 2. számú beteg 86 cm<sup>3</sup>/ttkg-ról 23 cm<sup>3</sup>/ttkg-ra, tehát a normális értékre csökkent. Az 1. és 3. számú 39 éves betegek kezelése 3, illetve 4 év után anyagi okok



2. ábra: A májvolumen ESZT hatására bekövetkező változása Gaucher-kóros betegekben



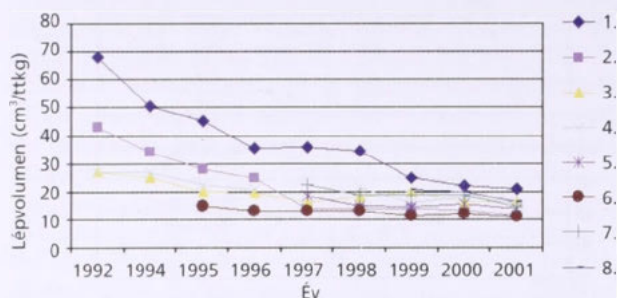
3. ábra: Az 5. számú beteg axiális T1 súlyozott MRI-felvételén kifejezett májmegnagyobbodás (136 cm<sup>3</sup>/ttkg) látható az alapvizsgáláskor készült képen (A). Már hároméves ESZT eredményeképpen a máj nagysága lényegesen, 72 cm<sup>3</sup>/ttkg-ra csökkent (B)

1. táblázat: Az enzimszubsztitúciós terápiában részesülő Gaucher-kóros betegek adatai

Betegek	Életkor	Nem	A kezelés időtartama (év)	Máj-térfogat a kezelés előtt (cm <sup>3</sup> /ttkg)	Máj-térfogat (utolsó kontroll) (cm <sup>3</sup> /ttkg)	Lép-térfogat a kezelés előtt (cm <sup>3</sup> /ttkg)	Lép-térfogat (utolsó kontroll) (cm <sup>3</sup> /ttkg)	A csontvelő-infiltráció mértéke a kezelés előtt	A csontvelő-infiltráció mértéke (utolsó kontroll)	Enzimdózis (IU/ttkg/hó)
1.	39	n	3,5	30	22	18	9	6	3	30
2.	15	f	8	86	23	splenect.	splenect.	5	3	30-40
3.	39	n	2,5	37	28	23	21	6	3	30
4.	20	n	8	54	33	52	36	3	1	30-60
5.	14	f	8	136	42	splenect.	splenect.	6	3	30-80
6.	8	n	4	45	31	50	12	infiltrált	javult	40-60
7.	30	n	1	41	33	16	12	3	3	30
8.	33	n	8	54	31	32	13	5	5	30

n = nő; f = férfi

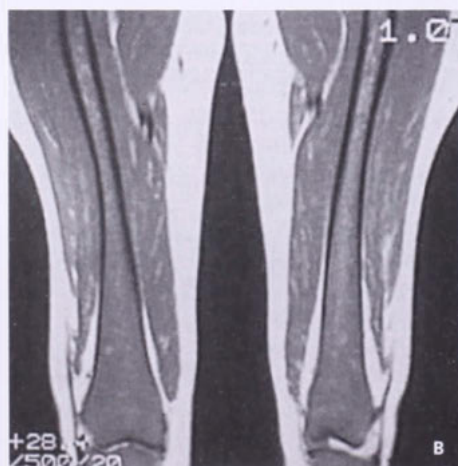
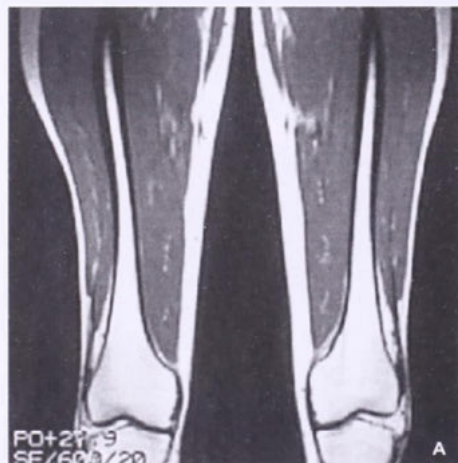




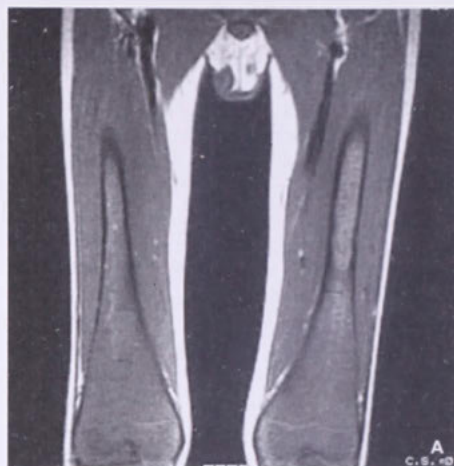
4. ábra: A lép volumen ESZT hatására bekövetkező változása Gaucher-kóros betegekben

miatt megszakadt. Figyelemre méltó, hogy a máj- és lép méret mindkét betegen jelenleg is a kiindulási érték alatt van (2. és 4. ábrák).

A lép térfogata 18–52 cm<sup>3</sup>/ttkg volt, tehát minden betegen megnagyobbodottnak bizonyult a kezelés előtt. Terápia hatására minden betegen (természetesen a splenectomián átesetteket kivéve) javulás kö-



5. ábra: Coronalis T1 súlyozott képek a femurokról. Egészségekben szabályos zsíros csontvelőre jellemző magas jel (világos) ábrázolódik (A). Az 1. számú Gaucher-kóros beteg ESZT előtti felvételén a femur egészében csökkent a szignál (sötétebbé válik), amely a csontvelő diffúz Gaucher-sejtes infiltrációjára utal (B)



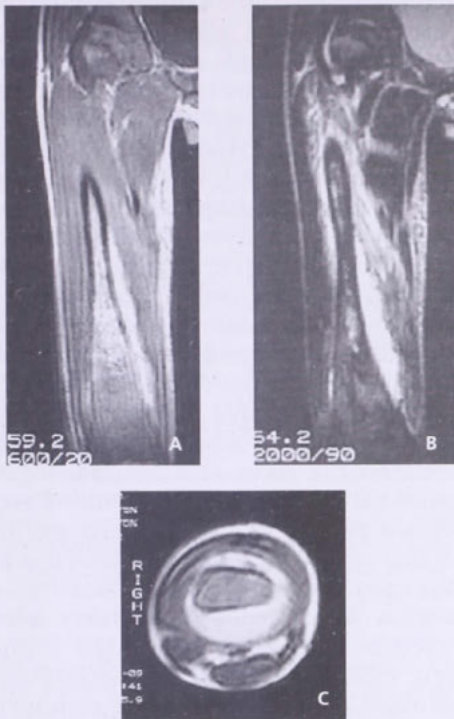
6. ábra: Az 5. számú beteg ESZT előtt készült coronalis T1 súlyozott femurfelvételén egyenletes csontvelő-infiltráció látható (A), hatéves kezelésre a distalis epiphysis és a diaphysis régiójában zsíros csontvelő jelent meg (B)

vetkezett be. A 4. számú 20 éves askenazi zsidó nőbeteg esetében azonban az enzim adagját emelni kellett a kezdetben csökkenő, majd ismét súlyosbodó hepatosplenomegalia miatt (2. és 4. ábrák). A dózisemelés hatására a lép térfogata jelentősen csökkent.

Az alapkivizsgáláskor megnagyobbodott nyirokcsomók látszóttak az 5. számú splenectomián átesett gyermek retroperitoneumában, amelyek már egyéves kezelés után megkisebbedtek, jelenleg nem látható kóros nyirokcsomó. A vesékben, a mellékvesékben és a hasnyálmirigyben nem találtunk eltérést.

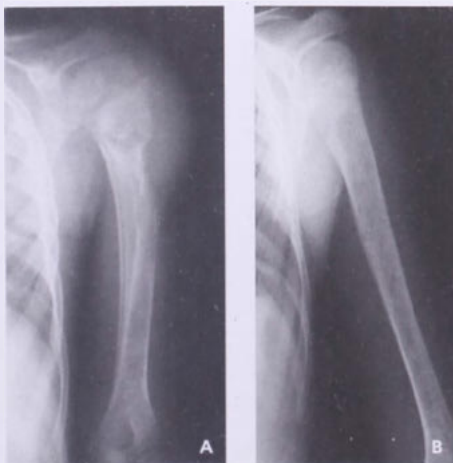
A kezelés előtt végzett MRI-vizsgálat során minden esetben csontvelő-infiltrációt mutattunk ki a femurokban, amelyek közül súlyos mértékű, az epiphysiseket is érintő infiltráció hat esetben fordult elő (5. ábra). A röntgenfelvételen látható súlyosabb csontelváltozások a kiterjedtebb, epiphysiseket is érintő csontvelő-érintettséghez társultak, de néhány esetben, súlyos infiltráció mellett a röntgenfelvétel csak kis eltérést mutatott. Kezelésre a csontvelő-érintettség hat esetben javult (6. ábra). A csontvelő-infiltráció súlyossági fokát jelző stádiumpont a kezelés előtti átlagos 5,0-ról a legutolsó kontroll vizsgálat idejére 3,0-ra csökkent.





7. ábra: Csontkrízisre jellemző MRI-képek (A) coronalis T1 súlyozott, (B) coronalis T2 súlyozott, (C) axiális T1 súlyozott). A jobb femur diaphysisének distális részében a csontvelőben, valamint a csonthártya alatt minden szekvenciával vérre jellemző világos terület látható. Az izmokban vizenyőre utaló elválkozás mutatkozik (a T2 súlyozott képen világos az izom)

Négy alkalommal végtagfájdalommal, mozgáskorlátozottsággal, bőrpírral, lázzal, leukocytosisal járó tünetegyüttes alakult ki a két splenectomián átesett fiúbetegben. Az MRI-képeken a csontvelőben és egy alkalommal a csonthártya alatt vérzésre jellemző jel mutatkozott, amely a csontkrízis diagnózisát megerősítette. A környező izmok vizenyősek voltak. Az



8. ábra: Az 5. számú beteg bal felkarjáról kezelés előtt készült felvételen a csont jelentős fokú alakváltozása, és a proximális metaphysisben erosio látszik (A). A 6 éves ESZT után készült kontroll drámai javulást mutat, a csont kiegyenesedett, a szerkezet közel szabályossá vált (B)

érintett régióban nagyobb nyirokcsomók is látszóttak (7. ábra). Az enzim adagját megemelve a panaszok csökkentek.

A hagyományos röntgenfelvételek a csontvelő-infiltráció fokának lemerésében, a csontkrízis diagnosztikájában nem voltak informatívak, a hosszabb ideig tartó kezelés hatására csontérintettség drámai javulása azonban jól megítélhető (8. ábra).

## Megbeszélés

Gaucher-kóros betegek tisztított glukocerebrozidázal történő gyógyításával a hetvenes években történtek először próbálkozások, ezek azonban nem bizonyultak hatékonyak, mivel döntően a hepatocyták vették fel az enzimet, és nem a macrophagok. (2, 3). A későbbiekben állatkísérletekben, majd emberben is igazolást nyert, hogy az enzim módosított (mannóz terminális oligoszacharid oldalláncot tartalmazó) formáját a macrophagok mannózeceptorokkal megkötik, és jóval nagyobb mértékben veszik fel, mint a természetes enzimet. Ennek alapján 1991-ben az USA-ban és 10 európai országban megindulhatott a széleskörű és hatékony enzimszubsztitúciós terápia. A kezelés hatására a máj- és a léptérfogat csökken, az anaemia és thrombocytopenia javul, a csontvelő infiltrációja mérséklődik, a betegek szubjektív állapotában, életminőségében javulás következik be (1, 2, 5, 7, 12, 16, 19, 27, 28). A dozírozás napjainkban sem egységes, leggyakrabban havonta 30–60 IU/ttkg enzimet kapnak a betegek infúzió formájában (4, 5, 25), azonban az adagolás ettől nagyon eltérő is lehet, pl. 2,3 IU/ttkg hetente háromszor (38).

Hazánkban 1994 óta kezelünk Gaucher-kóros betegeket kezdetben a glucerazal, 1999-től pedig imiglucerase-zal (dózis: 30–80 IU/ttkg/hónap). Megfigyeléseink alapján a terápia hatására a máj- és a léptérfogat csökken, a betegek hematológiai státusa, általános állapota, életminősége javul. A máj térfogata egészségesekben 25 cm<sup>3</sup>/ttkg, a lép térfogata pedig 4–5 cm<sup>3</sup>/ttkg (24). Ezt alapul véve minden esetben máj- és lépmegegyesülést lehetett észlelni a kezelés előtt, amely ESZT hatására javult. A csökkenés az első években általában kifejezettebb volt, mint a későbbiekben. A splenectomián átesett betegek májtérfogata jelentősebb mértékben és gyorsabban csökkent, mint a nem splenectomizáltaké. Ez utóbbiak esetében a lép nagyság csökkenésének üteme meghaladja a máj megkisebbedésének ütemét. Amennyiben a kezelés alatt a máj, lép újabb növekedését észleltük, az enzim adagját megemeltük, amely minden esetben további szervnagyságcsökkenést eredményezett. Megfigyeléseink egyértelműen igazolják, hogy Gaucher-kórban az ESZT hatása dóziszfüggő.

Gaucher-kórban kb. 80%-ban fordul elő csontérintettség (11). Az elváltozások detektálására számos, különböző érzékenységgű képalkotó eljárás áll rendelkezésre. A Gaucher-sejtek a zsíros csontvelő



helyét foglalják el, tehát a terápia hatásának lemérése olyan vizsgálóeljárást kell választani, amellyel a csontvelő sejtes összetétele jól ábrázolható.

Enyhébb csontváltozások kimutatása és a csontvelő állapotának megítélése hagyományos röntgenvizsgálattal nem lehetséges, mivel csak 30–50%-os trabeculacsökkenés okoz látható eltérést, a sejtszintű elváltozások pedig egyáltalán nem mutathatók ki. A röntgenfelvételeken látható lysis, sclerosis, destrukció, osteoarthrosis, törés jól értékelhető jelek, de ilyen esetekben a folyamat már előrehaladottnak tekinthető (8, 13).

A felnőtt csontvelőben a zsír a fő alkotó komponens, így annak jelintenzitása az MRI-vizsgálat során a T1 és T2 súlyozott képeken egyaránt magas. Ez körülírt és diffúz infiltratív folyamatok következtében csökkenhet, ezért Gaucher-sejtes infiltráció esetén is alacsonyabb T1 és T2 jelet lehet detektálni. (10, 18, 23). Gaucher-kór diagnosztikájára felkészült centrumokban kvalitatív, szemikvantitatív és kvantitatív eljárásokkal vizsgálják a csontvelő infiltrációjának mértékét (25, 31, 33). A kvantitatív módszerek megfelelő szoftverek hiánya miatt nem mindenütt kivitelezhetők, ezért a legtöbb helyen szemikvantitatív módon határozzák meg a csontvelő-infiltráció mértékét. *Rosenthal* a teljes alsó végtag vizsgálata alapján 11, *Poll* 9 ponton alapuló súlyossági fokozatba osztja az infiltráció mértékét (28, 30). Centrumokban a combcsontokat, és nem a teljes alsó végtagot vizsgálva 6 pontos stádiumbeosztást alakítottunk ki. Módszerünkkel a vizsgálati idő felére rövidíthető, viszont a csontvelő érintettség a combcsont adott régióiban jól felmérhető, és az ESZT-re bekövetkező változás kimutatható. Eredményeink arra utalnak, hogy ESZT hatására a betegek többségében a csontvelő-érintettségének mértéke csökken, de ez később jelentkező és lassúbb folyamat, mint a májban és lépben bekövetkező javulás. *Poll és mtsai.* legkorábban 9 hónap múlva, *Terk és mtsai.* pedig csak 13 hónap múlva figyeltek meg a csontvelőben infiltrációcsökkenést (28, 32). Mindketten nagy dózisu, azaz 120 IU/ttkg/hónap adagban alkalmazták az enzimet. Betegeink közül a 2. számú combcsontjaiban 60 IU/ttkg/hónap dózis alkalmazása mellett 12 hónap múlva mutattuk ki a legkorábbi javulást a csontvelő állapotában. Két splenectomián átesett betegünkben a csontvelő-infiltráció mértéke és az egyéb csonttünetek súlyosabbak voltak, mint a nem splenectomián átesett (29). Nyolcéves enzimkezelésre mindkét esetben csökkent a csontvelő infiltrációjának mértéke. Ezzel szemben *Terk* a splenectomizált betegek nagy részében nem tapasztalta a csontvelő érintettségének javulását (33).

Splenectomián átesett betegekben, miután a dózis finanszírozási nehézségek miatt egy év elteltével csökkentettük, többször (5. számú beteg jobb femur, tibia, bal humerus; 2. számú beteg jobb symphysis régió) előfordult csontfájdalommal, mozgáskorlátozottsággal, lázzal és bőrpírral járó tünetegyüttes. Ennek hátterében egyaránt állhat csontkrízis és csontvelőgyulladás, amelyek klinikai képe hasonló, ugyanakkor elkülönítésük a terápia szempontjából alapvető fontosságú. Az MRI-vizsgálat általában se-

gít a differenciáldiagnózisban, mivel csontkrízisben a legtöbb esetben vérzésre jellemző jelet lehet kimutatni a csontvelőben, illetve a csontthártya alatt (21, 36), ami osteomyelitisben hiányzik. Az anyagunkban előforduló minden esetben csontkrízis állt a tünetek hátterében, amelynek diagnosztizálása az MRI-képek alapján történt, nem volt szükség invazív vagy egyéb költséges diagnosztikai és terápiás beavatkozásra. A hagyományos csontfelvételek negatívak voltak a tünetek idején, a panaszok csökkenése vagy megszűnése után csak hónapokkal lehetett lysis, destrukciót, foltos denzitást látni.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az enzimszubsztitúciós terápia a Gaucher-kóros betegek gyógyításában hatékony eljárás. Közepes terápiás dózist alkalmazva a betegek szubjektív panaszai csökkennek, életminőségük javul, emellett radiológiai vizsgálóeljárásokkal jól kimutatható javulás következik be a viscerális szervek és a csontrendszer érintettségében. A máj- és a léptérfogat csökkenése a kezelés bevezetése után hamarabb elkezdődik, mint a csontérintettség javulása. Megfigyeltük, hogy splenectomián átesett betegekben a májtérfogat jelentősebb mértékben csökkent a nem splenectomizáltakkal összehasonlítva. MRI-vel a máj- és lépvolumen pontosan kiszámítható, és hatékony segítséget nyújt a csontvelőinfiltráció mértékének meghatározásában is. Ezáltal a terápiára hatása megbízhatóan követhető, az enzim megfelelő dózisa, és a dózisemelés szükségessége biztonsággal megítélhető. Az MRI nem invazív, az egészségre nem ártalmas, így különösen jól alkalmazható mint kontrollvizsgálat. MRI-vel a csontkrízis és az osteomyelitis nagy valószínűséggel elkülöníthető, így elkerülhetők a beteg számára megterhelő invazív beavatkozások.

**IRODALOM:** 1. *Belmatoug, N., Billette, T.:* Skeletal response to enzyme replacement therapy of type 1 Gaucher disease: preliminary report of the French experience. *Seminars in Hematology*, 1995, 32 (Suppl 1), 33-38. – 2. *Barton, N. W., Brady, R. O., Dambrosia, J. M. és mtsai:* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1464-1470. – 3. *Beutler, E., Dale, G. L., Guínto, E. és mtsai:* Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: preliminary clinical trial of a new enzyme preparation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74, 4620-4623. – 4. *Beutler, E.:* Gaucher disease. *Blood Rev.* 1988, 2, 59-70. – 5. *Beutler, E., Kay, A., Saven, A. és mtsai:* Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Blood*, 1992, 78, 1183-1189. – 6. *Brady, R. O., Kanfer, J. N., Shapiro, D.:* Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1965, 18, 221-225. – 7. *Brady, R. O., Pentchev, P. G., Gal, A. E. és mtsai:* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 989-993. – 8. *Bourke, J.A., Heslin, D.J.:* Gaucher's disease: Roentgenologic bone changes over 20 year interval. *AJR*, 1965, 94, 621-630. – 9. *Charrow, J., Esplin, J. A., Gribble, T. J. és mtsai:* Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 1754-1760. – 10. *Cremin, B. J., Davey, H., Goldblatt, J.:* Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clin. Radiol.*, 1990, 41, 244-247. – 11. *Elstein, D., Hadas-Halpern, I., Azuri, Y. és mtsai:* Accuracy of ultrasonography in assessing spleen and liver size in patients with Gaucher disease: comparison to Computed Tomographic measurements. *J. Ultrasound in Medicine*, 1997, 16, 209-211. – 12. *Grabowsky, G. A., Laskie, N., Wenstrup, R.:* Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev.*, 1998, 12, 115-133. – 13. *Greenfield, G. B.:* Bo-

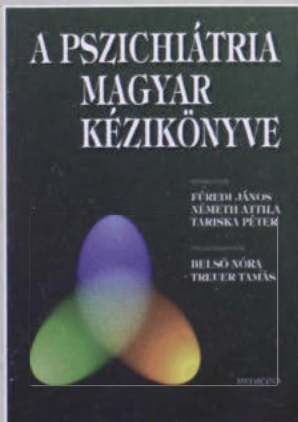


ne changes in chronic adult Gaucher's disease. *AJR.*, 1970, 110, 800-807. – 14. *Johnson, L. A., Hoppel, B. E., Gerard, E. L. és mtsai:* Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. *Radiology.*, 1992, 182, 451-455. – 15. *Johnston, C. C. jr., Slemenda, C. W., Melton, L. J. III.:* Clinical use of bone densitometry. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1105-1109. – 16. *Hayes, R. P., Grinzaid, K. A., Duffey, E. B. és mtsai:* The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual. Life Res.*, 1998, 7, 521-534. – 17. *Hermann, G., Goldblatt, J., Levy, R. N. és mtsai:* Gaucher's disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. *AJR.*, 1986, 147, 943-948. – 18. *Hermann, G., Shapiro, R. S., Abdelwahab, I. F. és mtsai:* MR imaging in adults with Gaucher disease type I: evaluation of marrow involvement and disease activity. *Skeletal Radiol.*, 1993, 22, 247-251. – 19. *Hermann, G., Pastores, G. M., Abdelwahab, I. F. és mtsai:* Gaucher disease assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol.*, 1997, 26, 687-696. – 20. *Hill, C. S., Damaska, B. M., Ling, A., és mtsai:* Gaucher Disease: abdominal MR imaging findings in 46 Patients. *Radiology.*, 1992, 184, 561-566. – 21. *Horev, G., Konreich, L., Hadar, H., és mtsai:* Hemorrhage associated with bone crisis in Gaucher disease identified by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.*, 1991, 20, 479-482. – 22. *Katz, K., Mechlis-Frish, S., Cohen, I. J. és mtsai:* Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1991, 73, 513-517. – 23. *Lanir, A., Hadar, H., Cohen, I. és mtsai:* Gaucher disease: assessment with MR imaging. *Radiology.*, 1986, 161, 239-244. – 24. *Ludwig, J.:* Current methods in autopsy practice. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 1979, 676-685 old. – 25. *Magdalmi, S., Longo, R., Ukmar, M. és mtsai:* Bone marrow relaxation times in Gaucher disease before and after enzyme replacement therapy. *Eur. Radiol.*, 1997, 7, 486-491. – 26. *Maródi, L., Káposzta, R., Tóth, J. és mtsai:* Impaired microbicidal capacity of mononuclear phagocytes from patients with type I Gaucher Disease: partial correction by enzyme replacement therapy. *Blood.*, 1995, 86, 4645-4649. – 27. *Parker, R. L., Barton, R.*

*W., Read, E. J., és mtsai:* Hematologic improvement in a patient with Gaucher disease on long-term enzyme replacement therapy. *Am. J. Hematol.*, 1991, 38, 130-137. – 28. *Poll, W.L., Koch, J., Dahl, S. és mtsai:* Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol.* 2001, 30, 496-503. – 29. *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. – 30. *Rosenthal, D. I., Scott, J. A., Barranger, J. és mtsai:* Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J. Bone Joint Surg.*, 1986, 68, 802-808. – 31. *Rosenthal, D. I., Barton, N. W., McKusick, K. A. és mtsai:* Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology.*, 1992, 185, 841-845. – 32. *Terk, M. R., Esplin, J., Lee, K. és mtsai:* MR Imaging of patients with Type 1 Gaucher's disease: Relationship Between bone and visceral changes. *AJR.*, 1995, 165, 599-604. – 33. *Terk, M. R., Dardashti, S., Liebmann, H. A.:* Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance imagings and correlation with reduction in spleen and liver volume. *Skeletal Radiol.*, 2000, 29, 563-571. – 34. *Tóth J., Szűcs F. Zs., Benkő K. és mtsai:* Mágneses rezonancia vizsgálatok szerepe a Gaucher-kóros betegek csontelváltozásainak diagnosztikájában. *Magyar Radiológia.*, 2000, 2, 45-50. – 35. *Tóth J., Benkő K., Szűcs F. Zs. és mtsai:* Hasi MR vizsgálatok szerepe az I. típusú Gaucher-kór diagnosztikájában. *Magyar Radiológia*, 2000, 4, 106-110. – 36. *Tóth J., Pálcz A., Szűcs F. Zs. és mtsai:* Az MR vizsgálat szerepe a csontkrízis diagnosztikájában Gaucher-kórban. *Magyar Radiológia*, 2001, 3, 121-126. – 37. *Vogler, J. B., Murphy, W. A.:* Bone marrow imaging. *Radiology.*, 1988, 168, 679-693. – 38. *Zaizov, R., Frisch, A., Cohen, I. J.:* Lower-dose, high-frequency enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease: experience at Scheiner Children's Medical Center of Israel. *Seminars in Hematology.*, 1995, 32 (Suppl. 1), 39-44.

(Tóth Judit dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

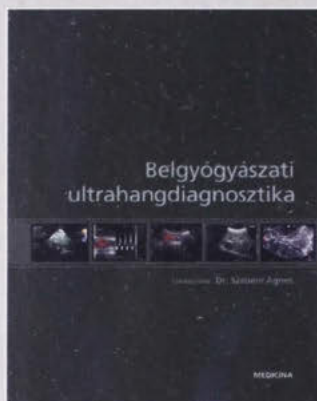
A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű noszológiai 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





# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## Belgyógyászati ultrahangdiagnostika

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 mégtanulni 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 ultrahangdiagnostika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnostika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnostikát 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.

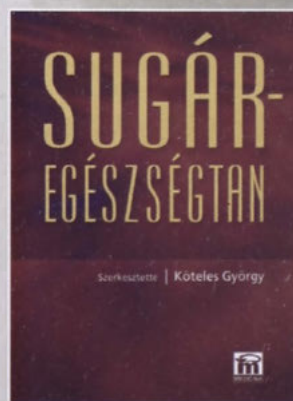
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

## 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



## Hármas hélix: a génterápia új ígérete

Intödy Zsófia dr.<sup>1,2</sup>, Perkins Brian D. dr.<sup>2</sup> és Wilson John H. dr.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szemészeti Klinika, Budapest  
(intézetvezető: Süveges Ildikó dr.)<sup>1</sup>

Verna and Marrs McLean Department of Biochemistry and Molecular Biology, Houston, Texas, USA  
(intézetvezető: Salih Wakil dr.)<sup>2</sup>

**Célkitűzés:** A közlemény a hármashélixképző oligonukleotidok alkalmazását taglalja, ami a génextresszió csökkentésén keresztül a domináns genetikai betegségek egyik lehetséges terápiás módszere. **Módszer:** A szerzők kísérletükben az autoszomális domináns retinitis pigmentosa betegség leggyakoribb okozóját, a rodopszin gént egy plazmidon a zöld fluoreszcens fehérje génjével összekapcsoltan vizsgálták. A kísérletek során két, a rodopszin génhez különböző helyen kötődő psoralennel összekapcsolt hármashélixképző oligonukleotidot alkalmaztak. Az *in vitro* triplexképződést követően ultraibolya-A sugárzást alkalmaztak, ami a psoralen molekulát aktiválva kovalensen összekapcsolta a három DNS-láncot, majd a kezelt plazmidokat humán fibrosarcomasejtekbe transzfektálták. **Eredmények:** A génextressziót a zöld fluoreszcencia mérésével regisztrálták, ami a kezelés hatására közel 90%-kal csökkent, és ez a hatás a sejtekben a vizsgálat időtartama alatt (72 órán keresztül) változatlanul fennmaradt. A rodopszinszekvenciákat nem tartalmazó kontroll plazmid expresszióját a fenti kezelés nem csökkentette. Az egyik triplexkötő hely megváltoztatása a rodopszin génen belül eliminálta az oda kötődő oligonukleotidok hatását, míg a másik változatlanul képes volt gátolni a fehérje termelődését. A szerzők kimutatták, hogy a csökkent fehérjetermelődés oka az, hogy a triplexstruktúra akadályozza az mRNS átíródását, csonka mRNS képződését eredményezve. **Következtetések:** A kísérletek összegzéseként megállapítható, hogy a psoralennel összekapcsolt triplexformáló oligonukleotidok a rodopszin gén transzkripcióját hatékonyan és specifikusan gátolni képesek.

**Kulcsszavak:** retinitis pigmentosa, rodopszin, zöld fluoreszcens fehérje, triplexformáló oligonukleotid, transzkripciógátlás

**Triple helix: a new promise for gene therapy.** *Aim:* This publication focuses on the inhibition of gene expression by triplex-forming oligonucleotides, which is a promising approach to the treatment of dominant genetic diseases. The most common cause for autosomal dominant retinitis pigmentosa is a mutation in the rhodopsin gene. *Methods:* Two psoralen-linked triplex-forming oligonucleotides were used to inhibit the expression from a plasmid carrying the rhodopsin and green fluorescent protein fusion gene. Following *in vitro* triplex formation, UVA irradiation was used to activate the psoralen moiety to form covalent photoadducts between the three strands. The samples were then transfected into human fibrosarcoma cells and analysed for green fluorescence. *Results:* Photoadducted triple helix formation resulted in reduction of gene expression by as much as 90% and this effect persisted for at least 72 hours. However, expression levels from a co-transfected control plasmid were unaffected. Mutations at one of the triplex binding sites within the rhodopsin gene also abolished the effect of the corresponding triplex forming oligonucleotide, without diminishing the inhibition by the other oligo. Northern blots indicated that photoadducted triplex formation blocked the progression of the RNA polymerase, resulting in truncated transcripts. *Conclusion:* The authors conclude, that psoralen linked triplex forming oligonucleotides are efficient and specific tools for blocking gene expression from the human rhodopsin gene.

**Key words:** retinitis pigmentosa, rhodopsin, green fluorescent protein, triplex-forming oligonucleotide, inhibition of transcription

Az emberi génállomány szekvenciájának megismerésével egyre sürgetőbb az igény, hogy ez az új információ terápiás célokra is felhasználhatóvá váljék. Egyre több betegségről bizonyosodik be, hogy okát a génállomány kedvezőtlen módosulásában kereshetjük.

A domináns betegségek DNS-szintű terápiájának egyik új módszere hármashélix képzése a duplaszálú DNS-en kódolt gén és annak szekvenciáját felismerő, rövid egyszálú szintetikus DNS-lánc (oligo-

nukleotid) között. Ma még ilyen oligonukleotid nagy affinitással csak olyan DNS-szakaszokhoz kapcsolható, ahol 15–20 nukleotid hosszúságú szakaszon az egyik lánc többnyire pirimidinbázisokból (citozin, timin) a másik pedig purinbázisokból (adenin, guanin) épül fel (11). Ilyen szakaszok azonban az emberi génekben nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, mint az a bázisok random eloszlásából várható lenne, ezért számítások szerint minden génben több ilyen homopurin/homopirimidin, potenciálisan triplexképződésre felhasználható szakasz fordul elő (1). A hármashélix harmadik szálát Hoogsteen-hidrogénhidak kapcsolják a hidrogénkötésekkel összekapcsolt Wat-

**Rövidítések:** TFO = triplexformáló oligonukleotid; GFP = zöld fluoreszcens fehérje; UVA = ultraibolya A; A = adenin; G = guanin; C = citozin; T = timin; PCR = polimeráz láncreakció; bp = bázispár



son-Crick-féle dupla szálú DNS-hez (22). A triplexformáló oligonukleotidok (TFO) szekvenciája lehet purin (A, G), pirimidin (C, T) vagy kevert bázisú (A, T) (37). A TFO-k szintézise során lehetőség nyílik az egyes bázisok kémiai modifikálására, és ezáltal a hármas hélix stabilitása tovább növelhető (10, 13).

A hármas hélix biológiai hatása a DNS-konformáció megváltoztatásából ered (30). Amennyiben a hármas hélix a promoterhez kötődik, akkor a transzkripció faktorok kötődését (6, 23, 24), ha az átíró génszakaszon helyezkedik el, akkor pedig az RNS-polimeráz haladását gátolja (8, 15, 34), ezáltal az információ RNS-re történő átíródását akadályozza. Az esetek kis százalékában a TFO-k a kapcsolódási helyük környékén mutációkat idézhetnek elő, illetve serkentetik a rekombinációt is (9, 32, 33, 37–40).

A hármas hélix szerkezet stabilitásának növelésére a TFO-okhoz olyan molekulák kapcsolhatók, amelyek a DNS-szálak kovalens összekapcsolódását eredményezik. Ilyen például a DNS-láncok közé beékelődni képes, triciklikus szerkezetű psoralenmolekula. Ultraibolya-A (UVA) fényel aktiválva az első foton elnyelésekor egy timinbázissal, egy második foton elnyelésével pedig egy második timinbázissal létesít kovalens kötést (4). Ha a duplaszálú DNS-nek a triplexet kötő polipurin/polipirimidin szakasza mellett közvetlenül vagy kissé távolabb, néhány nukleotidnyira TpA vagy ApT szekvencia található, akkor a TFO megfelelő végéhez kapcsolt psoralenmolekula UVA-besugárzás hatására a két láncon harántul elhelyezkedő timineket kovalensen a TFO-hoz horgonyozza (36). Ez a kötés olyan erős, hogy a duplaszálú DNS-t denaturáló körülmények között sem bomlik fel (pl. 100 °C-os forralás, alkalikus környezet).

A továbbiakban a hármas hélix transzkripciógátló képességét mutatjuk be az emberi rodopszin génnel kapcsolódó psoralen-TFO-okon keresztül (25, 26). Választásunk azért esett erre a génre, mert az autoszomális domináns öröklődésű retinitis pigmentosát (ADRP), ami lassan progrediáló, majd vak-sághoz vezető, gyógyíthatatlan szembetegség, leggyakrabban a rodopszin gén domináns mutációja okozza (7). A génexpresszió könnyű monitorozása érdekében a humán genomikus rodopszin gént a zöld fluoreszcens fehérje (GFP) génjével összekapcsoltuk, átírásukat pedig a humán cytomegalovírus (CMV) promoterének irányításával emberi fibrosarcoma sejtekben vizsgáltuk (15). Kísérleteinkben a hármas hélixképző oligonukleotidok a génexpressziót specifikusan és hatékonyan gátló szerekeknek bizonyultak, és ezáltal alapjául szolgálhatnak a domináns genetikai rendellenességek potenciálisan új terápiájában használható gyógymódoknak.

## Módszerek

**Oligonukleotidok.** A pso-TFO2 és pso-TFO9 triplex-formáló oligonukleotidokat az Oligos Etc (Wilsonville, OR, USA) gyártotta hagyományos foszfodiészter gerinccel, 5' végükhöz hat szénatomon keresztül 4'-(hidroximetil)-4,5',8-tri-

metilpsoralen kapcsolódott, a 3' végüket propanolamid védte az intracelluláris nukleázoktól.

**Plazmidok.** A humán genomikus rodopszin gént rekombináns PCR-technikával a zöld fluoreszcens protein (GFP) kódoló szakaszával összekapcsoltuk, majd a keletkező fúziós gént a cytomegalovírus promoterének irányítása alá helyeztük, így jött létre a humán sejtekben expresszálandó pSRG plazmid. A pSRa-SEAP alkalikus foszfatáz gént hordozó plazmid (35).

**Kovalens fototermék képzése.** A plazmid szubsztrátumot (3 µg rodopszin plazmid és 1 µg pSRa-SEAP) százszoros moláris koncentrációjú pso-TFO-val inkubáltuk kb. 18 órán keresztül triplex puffer oldatban (10 µM Tris-HCl, pH 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10% szacharóz). Ezt követően UVA lámpával 60 percen át besugároztuk (0,12 J/cm<sup>2</sup>/perc).

**Sejtkultúra és transzfecció.** Kísérleteinkhez HT1080, humán fibrosarcoma-sejtvonalat használtunk. A TFO-val kezelt plazmidmintákat Fugene-6 transzfecció ágenssel (Roche, USA) jutattuk a sejtekbe.

**Áramlási citometria vizsgálat.** A sejteket a transzfecciót követően 12–72 óra múlva Coulter EPICS XL-MCL típusú áramlási citométerben 488 nm-es lézerténnel gerjesztve vizsgáltuk. Az emittált fluoreszcens jelet mintánként 10 000 sejtől rögzítettük. A GFP fluoreszcencia középértékét a kontrollhoz (TFO vagy UVA nélküli minták) képest százalékos arányban tüntettük fel.

**Alkalikus foszfatáz vizsgálat.** Az enzim működését egy de-foszforilálódás során fluoreszkálóvá váló szubsztrát (4-metilumbelliferil-foszfát) mennyiségének mérésével jellemeztük (22). A Fluorescan II microplate reader műszerrel kapott értékeket a fentihez hasonlóan százalékos arányban tüntettük fel.

**Northern Blot vizsgálat.** A módszerekről részletesebben egy korábbi közleményünkben számoltunk be (15).

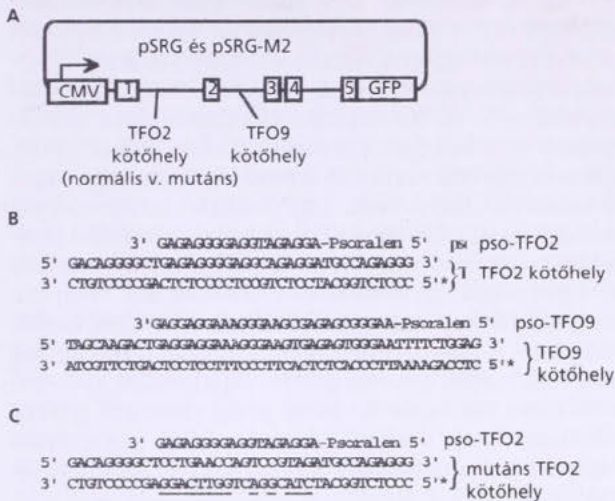
## Eredmények

**A rodopszin génexpressziójának gátlása psoralen-TFO-val.** Kísérletünkben a rodopszin génexpresszióját a vele összekapcsolt zöld fluoreszcens fehérje (GFP) fluoreszcenciájának áramlási citométerrel történő mérésével követtük nyomon. Ez a módszer sok sejt igen gyors analizisét tette lehetővé. Minden egyes kísérlet során 10<sup>4</sup> sejt fluoreszcenciáját vizsgáltuk.

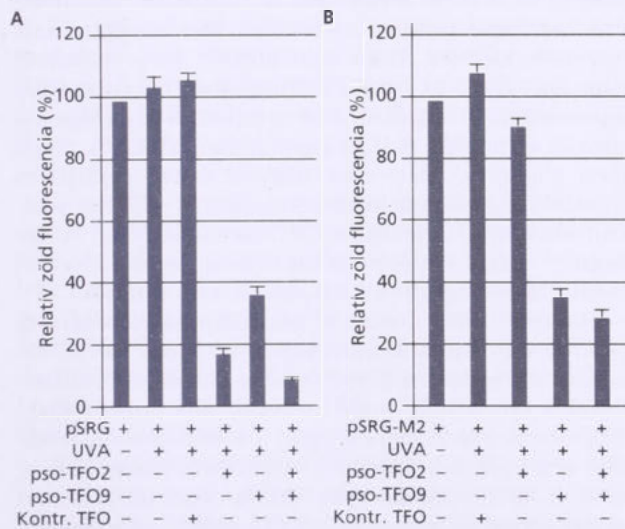
A rodopszin génben 17 potenciális triplexkötő helyet megvizsgálva két olyan szakaszt találtunk, amely a megfelelő purin TFO szekvenciákhoz nagy affinitással kötődött, és a TFO-okhoz kapcsolt psoralenmolekula nagy hatékonysággal képzett kovalens fototerméket a duplaszálú DNS timin bázisaival (25, 26). A pso-TFO2 a rodopszin első, a pso-TFO9 a második intronjához kötődik (1. ábra), és UVA sugárzás hatására 88% ill. 70%-ban képeznek kovalens fototerméket (15).

A rodopszin-GFP (pSRG) plazmiddal transzfecciót HT1080 sejtek intenzíven termelték a fúziós fehérjét, fluoreszcens mikroszkóppal a transzfecciót követően már 12 órával erősen fluoreszkáló sejtek látszóttak. Áramlási citometriával az egyes minták relatív fluoreszcenciájának erősségét is meg tudtuk határozni, ennek százalékos megjelenítése látható a 2. ábra A részén. A kontroll kísérletekben, amikben a pso-TFO- vagy UVA-kezelés elmaradt, illetve a





**1. ábra:** A kísérletekben használt plazmidok és TFO-ok szerkezete. (A) A pSRG, ill. pSRG-M2 plazmid vázlatos rajza. A számozott téglalapok a humán rodopszin gén exonjait jelölik, a közöttük lévő vonalak az intronokat. A TFO-k kötőhelyei az első, ill. második intronban találhatóak. (B) A triplexkötőhelyek és a hozzájuk kapcsolódó TFO-k szekvenciája. (C) A mutáns TFO2-kötőhely szekvenciája



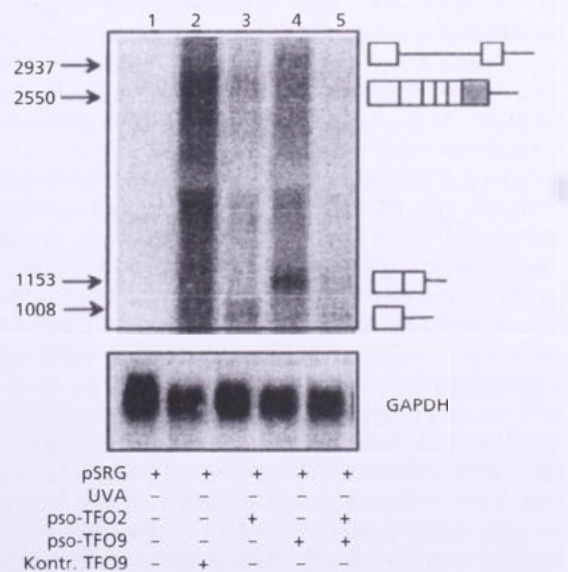
**2. ábra:** Psoralen-TFO-ok hatása a génexpresszióra. (A) 18 órával a kezelt pSRG plazmid transzfecciója után áramlási citometriával mért relatív zöld fluoreszcencia értékek ( $n = 10^4$ ). (B) 18 órával a kezelt pSRG-M2 plazmid transzfecciója után áramlási citometriával mért relatív zöld fluoreszcencia értékek ( $n = 10^4$ ). A bemutatott eredmények alapjából szolgáló kísérleteket minden esetben legalább háromszor megismételtük

transzfecció előtt egy, a rodopszinra nem specifikus pso-TFO-val kezeltük a pSRG plazmidot, semmilyen hatást nem tapasztaltunk a rodopszin-GFP expressziójára. Ha azonban a pSRG plazmidot pso-TFO2-vel, pso-TFO9-cel, vagy mindkettővel együttesen inkubáltuk, és ezt UVA-besugárzás is követte, a transzfecciót sejtek fluoreszcenciája igen jelentősen csökkent. 18 órával a transzfecció után a pso-TFO2/UVA kezeléssel 80%-os, a pso-TFO9/UVA-kezeléssel 70%-os, pso-TFO2 + pso-TFO9/UVA-kezelés-

sel pedig 90%-os fluoreszcenciacsökkenést regisztráltunk a kontroll kísérletekhez képest. Így megállapíthatjuk, hogy a rodopszin génre specifikus pso-TFO2, ill. pso-TFO9 ágensekkel kísérleti körülményeink között szignifikáns transzkripciócsökkenés idézhető elő.

Alkalikus foszfatáz mérési vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a fent leírt expresszió-csökkenés nem érinti a pSRa-SEAP plazmidot, ez ugyanis a rodopszinhoz hasonló szekvenciát nem tartalmaz. A psoralen-TFO-ok hatása tehát nem egy általános celluláris válaszreakció következménye, hanem a rodopszin génre kifejtett specifikus hatás.

A génátíródás csökkenésének feltétele a TFO kötőhely jelenléte. Kísérletünkben arra kerestünk választ, hogy a pso-TFO transzkripciót csökkentő hatása valóban a speciális TFO-kötő hely jelentésétől függ-e. Ezért a TFO2 kötőhelyét rekombináns PCR-rel megváltoztattuk, úgy, hogy a 18 nukleotidból álló szekvenciából csak 5 maradt a régi, a többi más nukleotiddal helyettesítettük (1. ábra C). A mutáns TFO2 kötőhelyet hordozó pSRG-M2 plazmidot ez után a korábbi kísérleteknek megfelelően kezeltük pso-TFO-kkal és UVA-val, majd a transzfecciót sejtek fluoreszcenciáját áramlási citométerrel rögzítettük. A 2. ábrán B részén látható, hogy a TFO2 kötőhely szekvenciájának megváltoztatása a pso-TFO2 átírást gátló hatását szinte teljesen megszüntette, míg a pso-TFO9 a korábban tapasztalhatóhoz hasonló mértékben (70%-kal) csökkentette a fluoreszcenciát. A két pso-TFO addíciós hatása a vártan megfelelően elmaradt, együttes alkalmazásukkor csak a pso-TFO9-nek megfelelő mértékben csökkent a sejtek zöld fluoreszcenciája.



**3. ábra:** Northern blot. A teljes hosszúságú rodopszin-GFP mRNS mérete 2550 bázispárnyi. Pso-TFO2/UVA-kezelés hatására a pSRG plazmidról csonka, 1008 bp hosszúságú mRNS képződik (5' vég + 1. exon első fele). Pso-TFO9/UVA-kezelés után két új transzkriptum jelenik meg: egy 1153 bp-nyi (1. exon + 2. exon első fele) és egy 2937 bp-nyi (1. exon + 1. intron + 2. exon első fele)



A psoralen-TFO-ok az mRNS átíródásának akadályozásával csökkentik a fehérje szintjét. Feltételeztük, hogy a rodopszin-GFP fúziós fehérje termelődését a pso-TFO-k génszinten akadályozzák. Northern blot segítségével kimutattuk, hogy a pso-TFO2/UVA-, ill. pso-TFO9/UVA-kezelt pSRG-vel transzfektált sejtekből nyert rodopszin-GFP mRNS nagy része csonkított volt, a genetikai információ csak a pso-TFOk kapcsolódási helyéig íródott át (3. ábra), feltételezésünk tehát helyes volt. A sejtekben képződő csonka mRNS-ről általunk detektálható fehérje nem képződhet, ez a magyarázata a specifikus TFO-okkal kezelt sejtek csökkent fluoreszcenciájának.

## Megbeszélés

A genetikai betegségek háttérben fellelhető DNS-károsodás jelen lehet már a fogantatástól kezdve, az örökítő anyagban hordozott mutációk következtében, vagy létrejöhet az élet során elszenvedett (környezeti, életmódbeli) hatásokra. Betegségek kialakulásáért leggyakrabban e kettő kombinációja a felelős. A genetikai betegségek a kódolt fehérjék működésének kiesésében vagy megváltozásában nyilvánulnak meg. Ezekre legjobb példa a mendeli szabályok szerint, egyénesen öröklődő betegségek esete. A domináns, illetve recesszíven öröklődő betegségek lehetséges génterápiás megközelítése különböző.

A génterápia legrégebben tanulmányozott változata a recesszív módon öröklődő betegségek korrekciója. A recesszív öröklődésű betegségek egy fontos fehérje hiányára vezethetők vissza; autoszomális öröklődés esetén mind az apai, mind az anyai allél defektív, így a gén által kódolt fehérje nem, vagy csupán működésképtelen formában termelődik. A génterápia célja a helyes információt kódoló gén bejuttatása a célsejtekbe. Az alábbiakban néhány fontos, klinikai stádiumban lévő génterápiás kísérletet mutatunk be.

Az első humán génterápiás kísérlet 1990-ben indult és az adenindezamináz (ADA) hiányának következtében kialakult súlyos kombinált immunhiányos betegség gyógyítását célozta (2). Az autoszomális recesszív módon öröklődő, monogénes, súlyos következményekkel járó betegség ígéretes alanyak tűnt a génterápiára. Már kismértékben helyreállított enzimaktivitás is terápiás eredményekkel kecsegtetett, és az enzim génszintű szabályozása is egyszerű volt. A kísérletekben sikerült a betegek saját T-lymphocytáit a működő ADA génnel laboratóriumi körülmények között transzfektálni, majd a betegekbe visszajuttatni. A hatás azonban csak részleges és időszakos volt. A kezelt betegekben az enzimpótlás mértékét ugyan csökkenteni lehetett, de azt teljesen elhagyni nem sikerült. Azóta több kutatócsoport is dolgozik a terápiás eljárás továbbfejlesztésén, ám a kórkép tüneteinek javítása mellett teljes gyógyulást még nem sikerült elérniük.

A klinikai kísérletek közül a legbiztosabb eredményt a súlyos kombinált immunhiányos betegség

egy másik fajtájával, a SCID-X1-gyel kapcsolatban közölték (3). A ritka kórkép oka az X-kromoszómán elhelyezkedő gc gén defektusa, amely bizonyos interleukinreceptorok egyik alegységét kódolja. Hiányában a T- és NK-sejtek differenciálódása akadályozott, és a betegek a fertőzések ellen teljesen védtelenek. Egyetlen terápiás lehetőség eddig a csontvelő-transzplantáció volt. Egy francia kutatócsoport munkatársai két betegből vett korai lymphoid progenitor sejtekbe retrovírus segítségével bejuttatták az egészséges gént kódoló DNS-szakaszt, majd a transzfektált sejteket visszajuttatták a betegek csontvelőjébe. A betegekben a transzgen termelődése még tízhónapos követés után is jól kimutatható volt, a T-, B- és NK-sejtjeik száma pedig normális szintre emelkedett. Ez az első olyan kísérleti génterápiás eredmény, ami a betegek teljes gyógyulását eredményezte.

A leggyakoribb súlyos lefolyású, autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, a cystás fibrosis első klinikai génterápiás kísérlete 1993-ban indult, és azóta több kutatócsoport is törekszik a terápiás hatékonyság növelésére (12, 27). A génterápia célja működőképes cystás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) gén bejuttatása (vírus vagy liposzóma segítségével) a betegség által leginkább megtámadott szervbe: a tüdőbe. A klinikai kísérletek eredményei a terápia biztonságát illetően biztatóak: egyetlen kísérlet során sem alakult ki generalizált immunreakció az ismételt bejuttatott génterápiás ágens ellen. A hatékonyság azonban a szükségességől messze elmaradt. A légúti sejtek transzfekeciós rátája igen alacsony, ezért csak nagyon kevés sejtben és mindössze a transzfekeciótól számított 1–2 hétig sikerült kimutatni a terápiás CFTR termelődését. A betegség hatékonyabb génterápiás kezelésére új transzfekeciós ágensek kifejlesztése adhat módot.

Haemophiliás betegek génterápiás kezeléséről először egy kínai kutatócsoport számolt be 1993-ban. A IX-es faktor génjét *ex vivo* autológ fibroblastsejtekbe juttatták, majd a betegekbe infundálták. Kísérleteik eredményeképpen 14 hónapon át fennálló részleges véralvadási korrekcióról számoltak be (29). A közelmúltban igen biztató eredményeket ért el egy amerikai kutatócsoport is, amely adenoasszociált vírus segítségével izomszövetbe juttatta a IX-es faktor génjét (16). Az izomszövetből szekretált véralvadási faktor a három kísérleti alany közül egynél szignifikánsan emelte a keringő faktor mennyiségét, és mindhárom betegnél a véralvadási funkciók javulását regisztrálták. A transzgen jelenléte és expressziója az izomszövetből mindhárom betegnél kimutatható volt, immunológiai reakció és toxicitás jelei nélkül. A kísérlet folytatásaként a kutatók a dózis emelésével arra számítanak, hogy a súlyos hemofiliával küszködő betegeket közepesen, vagy enyhén súlyos állapotba tudják hozni, mentesítve őket a rendszeres transzfekeciós kezelésektől.

A génterápia eddigi taglalt módja: az *exogén genetikai információbevitel*, a recesszíven öröklődő monogénes betegségek oki gyógyítása mellett tüneti kezelésre is hatékonyan felhasználható. Jó példa erre a *rák-betegségek* génterápiája, mely ma már a klinikai gén-



terápiás kísérletek legnagyobb csoportját alkotja. A kísérletek során olyan géneket juttatnak a daganatsejtekbe, amelyek azok túlélését előnytelenül befolyásolják. Erre az eddig legjobban tanulmányozott módszer egy „öngyilkos” gén transzfecciója daganatsejtekbe, amely a daganatsejteken belül nem toxikus vegyületet citotoxikussá alakít. A legismertebb „öngyilkos” gén a herpesvírus timidinkináz enzimét kódolja. Ez ganciclovirból képez toxikus guaninanalogokat, amelyek a DNS-lánca beépülve láncterminációt és a sejt pusztulását okozzák. Az ilyen kezelésnek szisztémás mellékhatása nincs, hátránya viszont, hogy sikere nagymértékben függ a transzgen bejuttatásának hatékonyságától. Bízató az a megfigyelés, hogy a toxikus metabolitok a környező daganatsejtekbe jutva azok pusztulását is elősegítették, így a hatás a nem transzfecciózott daganatsejtek egy részére is kiterjed. A módszert sok különböző tumorfajtánál alkalmazták: hepatocellularis és áttétes májdaganatok, különböző eredetű agytumörök, melanomák és más daganatok esetében, azonban részleges és időszakos regresszió túl a tumor teljes eliminációját nem sikerült elérni (17, 20).

A rákbetegségek génterápiájának másik válfaja: az *immuno-génterápia* az áttétképző daganatok esetében tűnik ígéretes megközelítési módszernek. A daganatsejtek felszínén antigéneket, citokineket (IL-2, IL-7), granulocytastimuláló faktort expresszálva a szervezet saját immunrendszerét veszik igénybe a daganatos sejtek felismerésére és elpusztítására. Klinikai kísérletek során a kezelés biztonságosnak bizonyult, egyes betegekben az áttétek számának és méretének csökkenését tapasztalták (43).

Génterápia útján új tulajdonságokkal felruházott sejtek egy másik nagy betegségcsoportban; a szív- és érrendszeri betegségek gyógyításában is hatékonyak lehetnek. Klinikai kísérletek során *ischaemiás betegségek* tüneteinek enyhítésére erekre ható növekedési faktorok (VEGF, FGF) génjét jutatták izom- vagy endothelsejtekbe (31, 44). Az eredmények biztatóak, a kísérletek azonban még csak a kipróbálás kezdeti fázisában tartanak.

A *dominánsan öröklődő betegségek* a génterápia számára különleges kihívást jelentenek; ilyenkor az allélek közül csak az egyik hibás, viszont az erről termelődő fehérje a másik allélról készült, normális fehérje működését is akadályozza. Ebben az esetben a hibás allél kijavítása, vagy a róla termelődő RNS, illetve fehérje képződésének a megakadályozása a cél.

A hibás allél kijavítására Steer és munkatársai egy rövid DNS/RNS hibrid szálat, *kimérikus oligonukleotidot* fejlesztettek ki. Sejtkultúrában és állatmodellekben a terápia hatékonyan tűnik pontmutációk, kis deléciók korrekciójában (18, 19). A tudományos közösség a jó eredményeket azonban bizonyos szkepticizmussal fogadta, mert a génterápia pontos molekuláris mechanizmusa nem ismert, és a kedvező eredményeket más kutatólaboratóriumok nem tudták reprodukálni.

A hibás allélről történő RNS transzlációjának megakadályozására alkalmazhatók katalitikus RNS-molekulák: *ribozimek* is. Ezek a ribonukleinsavból felépülő enzimek szekvenca-specifikusan képesek

felismerni és elvágni az érintett génről átíródó mRNS-molekulákat. Autoszómális dominánsan öröklődő retinitis pigmentosa (ADRP) betegségben szenvedő patkányoknál a fotoreceptor sejtek túlélése a ribozimmal kezelt állatokban szignifikánsan javult, és a hatás hosszú távon is kimutatható maradt (21). Az első klinikai kísérletek e technika *AIDS-es infécciókban* való alkalmazására már folyamatban vannak (5). A ribozimek hátránya, hogy a DNS-molekulákkal szemben intra- és extracelluláris stabilitásuk jóval kisebb, és tartós hatás eléréséhez a ribozimek sejten belüli folyamatos jelenléte és magas aktivitási szintje szükséges, hogy a folyamatosan termelődő mRNS-molekulákat hatástalanítani tudják.

Az RNS transzláció megakadályozásának másik módszere az *antisense génterápia*. Lényege, hogy a célsejtbe olyan rövid RNS- vagy DNS-szekvenciát juttatnak, ami a génről termelődő mRNS-sel kettős hélixet képez. Az így kialakult kettős hélixet a sejt nukleázai gyorsan lebontják, ezáltal az információhordozó mRNS mennyisége csökken (42).

A *hármashélixtechnológia* segítségével a betegséget okozó gén egy szakaszához egy harmadik DNS-szál (TFO) kapcsolható, amely az információ RNS-re történő átírását akadályozza. Kísérleteinkben a rodopszin génhez kötődő psoralen-TFO-okat vizsgáltuk. A rodopszin a szem látóhártyáján lévő fotoreceptor sejtek egy fajtája (csapok) által termelt fehérje, ami a látópigmentet köti (11-cisz-retinal). A gén domináns mutációja retinitis pigmentosa betegséget okozhat, ami a szem látóterének progresszív beszűkülésével jár, súlyos esetben vakvághoz vezet. A betegség más terápiás eljárással jelenleg nem befolyásolható, ezért egy génterápiás megoldás a progresszió megállítására, vagy akár csak csökkentésére is, igen nagy előrelépést jelentene. A szem maga génterápiára igen alkalmas szerv: kicsi, jól körülhatárolt, könnyen hozzáférhető és immunológiai szempontból privilegizált.

Bemutatott laboratóriumi eredményeink azt igazolják, hogy a triplex technológia a génexpresszió csökkentésének specifikus és hatékony módszere. Specifikus DNS-szakaszokhoz kapcsolódva a triplex DNS-ek az átírást az mRNS-képződésének gátlásával csökkentik, hatásukat valószínűleg az RNS polimeráz II. útjában álló akadályként fejtik ki. Kísérleteinkben a fehérjetermelődés igen kifejezett csökkenését láttuk; két psoralen-TFO együttes alkalmazása esetén 90%-os gátlást figyeltünk meg.

A dominánsan kifejeződő genetikai betegségek terápiajának célja a hibás gén kijavítása, vagy a róla történő fehérjetermelődés csökkentése. Erre a jelenleg legjobban ismert megközelítési módszer a génről termelődő mRNS elpusztítása, még mielőtt az fehérjére átíródhatna. A triplexterápia ezzel szemben DNS-szinten hat, aminek fő előnye az, hogy egy sejten belül csupán egyetlen cél: a mutáns gén található, szemben a génről folyamatosan termelődő több száz mRNS molekulával. A kovalensen megerősített hármashélix igen ellenálló molekula, több kísérlet is arra enged következtetni, hogy a sejten belüli DNS repair rendszer tehetetlen vele szemben (14). Saját kísérleteinkben is azt tapasztaltuk, hogy 72 órán ke-



resztül vizsgálva a pso-TFO2 és a pso-TFO9 transzkripciógátló hatása konstans. Mindezek a kísérleti eredmények azzal biztatnak, hogy hármas hélixképződés esetén már egyetlen beavatkozással is tartós terápiás hatást érhetünk el. Ezáltal kiküszöbölhetnénk a hagyományos génterápiás módszerek egyik legfőbb hibáját: a kezelések rövid távú hatását.

A jelenleg használatos génterápiás módszerek további fontos limitáló tényezője, hogy a nagyméretű terápiás DNS- vagy RNS-szekvenciák sejtmagba történő juttatásához vírusok segítségét kell igénybe venni. A vírusok génállománya modifikált, ezáltal szaporodásra és lízisre képtelenek, az általuk termelt strukturális fehérjék azonban a gazdaszervezetben immunválaszt produkálhatnak. Újabban transzfeccióra vírusok helyett liposzómákat is alkalmaznak, ezek hatékonysága azonban kisebb, és nagy dózisban toxikusak lehetnek. A hármas hélixterápia esetében a rövid, egyszálú DNS-darabkák maguktól is átjuthatnak a sejtmembránon, és nukleotropizmusuk miatt a sejtmagba kerülnek.

A triplex génterápia egyik legfontosabb hátránya, hogy nagy affinitással jelenleg még csak a homopurín/homopirimidin génszakaszokhoz kapcsolhatók TFO-ok. Intenzív kutatások tárgya modifikált bázisok, illetve szintetikus molekulák előállításuk. Ezekből olyan hármas hélixképző oligonukleotidot lehet szintetizálni, ami bármely kívánt szekvenciához kötődni képes.

A triplex technológia gyakorlati alkalmazásáig még számos igen fontos kérdésre kell választ találni (28). Jobban meg kell ismernünk az oligonukleotidok sejtbe jutását, sejtbeli eloszlását, élettartamát, a biológiai formában hisztonokba csomagolt DNS-hez történő kapcsolódását és a javító mechanizmusok működését ahhoz, hogy a triplexképződés *in vivo* körülmények között is jó hatásokkal működjék. A XXI. század orvostudománya ebbe az irányba halad.

**Köszönetnyilvánítás:** Köszönetemet szeretném kifejezni prof. dr. Rontó Györgyinek és témavezetőmnek, dr. Németh Jánosnak a kézirat kritikus olvasásáért és hasznos javaslataikért.

**IRODALOM:** 1. *Behe, M. J.*: An Overabundance of Long Oligopurine Tracts Occurs in the Genome of Simple and Complex Eukaryotes. *Nucleic Acids Res.*, 1995, 24, 689-695. – 2. *Blaese, R. M., Culver, K. W., Miller, A. D. és mtsai*: T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science*, 1995, 270, 475-480. – 3. *Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint-Basile, G. és mtsai*: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 2000, 288, 627-629. – 4. *Cimino, G. D., Gamper, H. B., Isaacs, S. T. és mtsai*: Psoralens as photoactive probes of nucleic acid structure and function: organic chemistry, photochemistry, and biochemistry. *Annu. Rev. Biochem.*, 1985, 54, 1151-1193. – 5. *de Feyter, R., Li, P.*: Technology evaluation: HIV ribozyme gene therapy. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2000, 2, 332-335. – 6. *Duval-Valentin, G., Thuong, N. T., Helene, C.*: Specific inhibition of transcription by triple helix-forming oligonucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 504-508. – 7. *Dryja, T. P.*: Doyné Lecture. Rhodopsin and autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Eye*, 1992, 6, 1-10. – 8. *Faria, M., Wood, C. D., Perrouault, L. és mtsai*: Targeted inhibition of transcription elongation in cells mediated by triplex-forming oligonucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 3862-3867. – 9. *Faruqui, A. F., Seidmann, M. M., Segal, D. J. és mtsai*: Recombination Induced By Triple-Helix-

Targeted DNA Damage in Mammalian Cells. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 6820-6828. – 10. *Fox, K. R.*: Targeting DNA with triplexes. *Curr. Med. Chem.*, 2000, 7, 17-37. – 11. *Francois, J. C., Saison-Behmoaras, T., Helene, C.*: Sequence-specific recognition of the major groove of DNA by oligodeoxynucleotides via triple helix formation. *Footprinting studies. Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 11431-11440. – 12. *Gill, D. R., Southern, K. W., Mofford, K. A. és mtsai*: A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther.*, 1997, 4, 199-209. – 13. *Gowers, D. M., Fox, K. R.*: Towards mixed sequence recognition by triple helix formation. *Nucleic Acids Res.*, 1999, 27, 1569-1577. – 14. *Guieysse, A. L., Praseuth, D., Giovannelli, C. és mtsai*: Psoralen adducts induced by triplex-forming oligonucleotides are refractory to repair in HeLa cells. *J. Mol. Biol.*, 2000, 296, 373-383. – 15. *Intody, Zs., Perkins, B. P., Wilson, J. H. és mtsai*: Blocking transcription of the human rhodopsin gene by triplex-mediated DNA photocrosslinking. *Nucleic Acids Res.*, 2000, 28, 4283-4290. – 16. *Kay, M. A., Manno, C. S., Ragni, M. V. és mtsai*: Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat. Genet.*, 2000, 24, 257-261. – 17. *Klatzmann, D., Cherin, P., Bensimon, G. és mtsai*: A phase I/II dose-escalation study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for metastatic melanoma. *Study Group on Gene Therapy of Metastatic Melanoma. Hum. Gene Ther.*, 1998, 9, 2585-2594. – 18. *Kren, B. T., Bandyopadhyay, P., Sterer, C. J.*: *In vivo* site-directed mutagenesis of the factor IX gene by chimeric RNA/DNA oligonucleotides. *Nat. Med.*, 1998, 4, 285-290. – 19. *Kren, B. T., Parashar, Bandyopadhyay, P. és mtsai*: Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of crigler-najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 10349-10354. – 20. *Laske, D. W., Youle, R. J. és Oldfield, E. H.*: Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors. *Nat. Med.*, 1997, 3, 1362-1368. – 21. *LaVail, M. M., Yasumura, D., Matthes, M. T. és mtsai*: Ribozyme rescue of photoreceptor cells in P23H transgenic rats: long-term survival and late-stage therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 11488-11493. – 22. *Maher L. J., Wold, B., Dervan, P. B.*: Inhibition of DNA binding proteins by oligonucleotide-directed triple helix formation. *Science*, 1989, 245, 725-730. – 23. *Marchand, P., Resch, K., Radeke, H. H.*: Selective inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in human embryonic kidney cells by specific triple helix-forming oligonucleotides. *J. Immunol.*, 2000, 164, 2070-2076. – 24. *McShawn, W. M., Rossen, R. D., Laughter, A. H. és mtsai*: Inhibition of transcription of HIV-1 in infected human cells by oligodeoxynucleotides designed to form DNA triple helices. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 5712-5721. – 25. *Perkins, B. D., Wilson, J. H., Wensel, T. G. és mtsai*: Triplex targets in the human rhodopsin gene. *Biochemistry*, 1998, 37, 11315-11322. – 26. *Perkins, B. D., Wensel, T. G., Vasquez, K. V. és mtsai*: Psoralen photocrosslinking by triplex-forming oligonucleotides at multiple sites in the human rhodopsin gene. *Biochemistry*, 1999, 38, 12850-12859. – 27. *Porteous, D. J., Dorin, J. R., McLachlan, G. és mtsai*: Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther.*, 1997, 4, 210-218. – 28. *Praseuth, D., Guieysse, A. L., Helene, C.*: Triple helix formation and the antigenic strategy for sequence-specific control of gene expression. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999, 1489, 181-206. – 29. *Qiu, X., Lu, D., Zhou, J. és mtsai*: Implantation of autologous skin fibroblasts genetically modified to secrete clotting factor IX partially corrects the hemorrhagic tendencies in two hemophilia B patients. *Chin. Med. J.*, 1996, 109, 832-839. – 30. *Radhakrishnan, I., Patel, D. J.*: Solution structure and hydration patterns of a pyrimidine-purine-pyrimidine DNA triplex containing a novel TCG base-triple. *Structure*, 1994, 2, 395-405. – 31. *Rosengart, T. K., Lee, L. Y., Patel, S. R. és mtsai*: Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation*, 1999, 100, 468-474. – 32. *Sandor, Z., Bredberg, A.*: Repair of triple helix directed psoralen adducts in human cells. *Nucleic Acids Res.*, 1994, 22, 2051-2056. – 33. *Sandor, Z., Bredberg, A.*: Triple helix directed psoralen adducts induce a low frequency of recombination in an SV40 shuttle vector. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1263, 235-240. – 34. *Scaggian, B., Morassutti, C., Tolazzi G. és mtsai*: Effect of unmodified triple helix-forming oligodeoxyribonucleotide targeted to human mul-



tidrug-resistance gene *mdr1* in MDR cancer cells. *FEBS Lett.*, 1994, 352, 380-384. – 35. *Spencer D.M., Wandless T. J., Schreiber, S. L. és mtsa*: Controlling signal transduction with synthetic ligands. *Science*, 1993, 262, 1019-1024. – 36. *Takasugi, M., Guendouz, A., Chassignol, M. és mtsai*: Sequence-specific photo-induced cross-linking of the two strands of double-helical DNA by a psoralen covalently linked to a triple helix-forming oligonucleotide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5602-5606. – 37. *Vasquez, K. M., Wilson, J. H.*: Triplex-Directed Modification of Genes and Gene Activity. *Trends Biochem. Sci.*, 1998, 23, 4-9. – 38. *Vasquez, K. M., Wang, G., Havre, P. A. és mtsa*: Chromosomal mutations induced by triplex-forming oligonucleotides in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.*, 1999, 27, 1176-1181. – 39. *Vasquez, K. M., Narayanan, L., Glazer, P. M.*: Specific mutations induced by triplex-forming oligonucleotides in mice. *Science*, 2000, 290, 530-533. – 40. *Wang, G., Levy, D. D., Seidmann, M. M. és mtsa*: Targeted mutagenesis in

mammalian cells mediated by intracellular triple helix formation. *Mol. Cell Biol.*, 1995, 15, 1759-1768. – 41. *Wang, G., Seidmann, M. M., Glazer, P. M.*: Mutagenesis in mammalian cells induced by triple helix formation and transcription-coupled repair. *Science*, 1996, 271, 802-805. – 42. *Weiss, B., Davidkova, G., Zhou, L. W.*: Antisense RNA gene therapy for studying and modulating biological processes. *Cell. Mol. Life Sci.*, 1999, 55, 334-358. – 43. *Wittig, B., Marten, A., Dorbic, T. és mtsai*: Therapeutic vaccination against metastatic carcinoma by expression-modulated and immunomodified autologous tumor cells: a first clinical phase I/II trial. *Hum. Gene Ther.*, 2001, 12, 267-278. – 44. *Ylä-Herttuala, S. és Martin, J. F.*: Cardiovascular gene therapy. *The Lancet*, 2000, 355, 213-222.

(Intődy Zsófia dr., Budapest, Tömő u. 25/29. 1083  
intody@matavnet.hu, zsofiaintody@hotmail.com)

# 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

Czuriga István

## Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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





# Lipidil

co-mikronizált fenofibrát

A mentő gondolat...

az optimális lipidprofil eléréséhez



- Metabolikus szindrómában
- II-es típusú diabetesben

A gyógyszer felírása előtt kérjük, hogy olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

FOURNIER Hungary Kft. 1124 Budapest, Tamási Áron u. 38. Tel.: 36-1-213-0914

LIP ADV 01/APRIL 03



# A mikronizált fenofibrát pleiotrop hatása: Chlamydia pneumoniae ellenanyagszintek csökkenése ischaemiás szívbetegségben szenvedőkben

Márk László dr.<sup>1</sup>, Márki-Zay János dr.<sup>2</sup>, Orosz István dr.<sup>3</sup>, Kondacs András<sup>4</sup>, Erdei Ferenc dr.<sup>1</sup> és Katona András dr.<sup>1</sup>

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula (osztályvezető főorvos: Katona András dr.)<sup>1</sup>

Központi Laboratórium (vezető: Fodor Lajos dr.)<sup>2</sup>

Kardiológiai Rehabilitációs Osztály (osztályvezető főorvos: Orosz István dr.)<sup>3</sup>

Számítástechnikai Osztály (vezető: Kondacs András)<sup>4</sup>

**Bevezetés:** Az utóbbi időben egyre több adat szól amellett, hogy az atherosclerosis egy gyulladós folyamat, melynek kialakulásában Chlamydia pneumoniae fertőzésnek is szerepe lehet. Tanulmányok igazolták, hogy fenofibrát adása csökkenti néhány gyulladós mediátor plazmaszintjét. **Célkitűzés:** A szerzők a mikronizált fenofibrát hatását vizsgálták 20 ischaemiás szívbetegségben szenvedő beteg lipidprofiljára és Chlamydia pneumoniae ellenanyagainak szintjére. **Módszer:** A plazma összkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, lipoprotein (a), ApoA1, ApoB, fibrinogén, valamint Chlamydia IgA, IgG és IgM ellenanyagok szintjét határozták meg a vizsgálat kezdetén, és háromhetes napi 200 mg mikronizált fenofibráttal történt kezelés után. A betegek lipidcsökkentő diétán voltak. **Eredmények:** Szignifikáns csökkenést figyeltek meg az összkoleszterin (18,3%), az LDL-koleszterin (17,7%), a triglicerid (37,8%), az ApoB (18,4%) szintjében, ugyanakkor a HDL-koleszterin 17,0%-kal, az ApoA1-szint 12,2%-kal nőtt, valamennyi változás statisztikailag szignifikáns volt. Az akut Chlamydia pneumoniae infekcióra jellemző IgM ellenanyagot nem tudtak kimutatni. Az Ig A-szint 13,0 EIU-ről 12,3 EIU-re ( $p < 0,05$ ), az IgG 85,1 EIU-ről 78,7 EIU-re ( $p < 0,05$ ) csökkent. **Következtetések:** A mikronizált fenofibrát a lipidprofil várható, kedvező irányú befolyásolás mellett csökkentette a Chlamydia pneumoniae IgA és IgG ellenanyagainak szintjét, ami az atherosclerosisra, mint gyulladós folyamatra jótékony, új pleiotrop hatásnak tartható.

**Kulcsszavak:** Chlamydia pneumoniae, rizikófaktorok, ischaemiás szívbetegség, mikronizált fenofibrát

**A pleiotropic effect of the micronised fenofibrate: the reduction of plasma Chlamydia pneumoniae antibody levels in patients with coronary artery disease.**

**Introduction:** A growing amount of data suggest that atherosclerosis is an inflammatory disease and in its development Chlamydia pneumoniae infection may contribute. Recent studies have shown that administration of micronised fenofibrate reduces the plasma levels of several markers of the inflammatory response. **Aim:** The aim of the authors was to evaluate the effect of micronised fenofibrate on the lipids and Chlamydia pneumoniae antibody levels of 20 patients with coronary artery disease. **Methods:** The plasma total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, lipoprotein (a), ApoA1, ApoB, fibrinogen and Chlamydia Ig A, IgG and IgM antibody concentrations were examined. The patients were on strict lipid lowering diet and were treated by daily 200 mg micronised fenofibrate for 3 weeks. **Results:** A significant reduction of the total cholesterol (18.3%), LDL cholesterol (17.7%), triglyceride (37.8%), ApoB (18.4%), fibrinogen (16.1%) levels was observed. The concentration of HDL cholesterol (17.0%) and ApoA1 (12.2%) showed a significant elevation. The Chlamydia pneumoniae IgM antibody (characterizing the acute infections) was not detectable. The IgA antibody level decreased from 13.0 EIU to 12.3 EIU ( $p < 0.05$ ) and IgG from 85.1 EIU to 78.7 EIU ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Beside the expected lipid lowering effect of the micronised fenofibrate a significant reduction in the plasma Chlamydia pneumoniae IgA and IgG antibody levels was observed supporting the antiinflammatory, pleiotropic effect of this drug.

**Key words:** Chlamydia pneumoniae, risk factors, coronary heart disease, micronised fenofibrate

A lipidanyagcserére ható gyógyszereknek vannak nem vérsírszintre gyakorolt, úgynevezett pleiotrop hatásai (21, 22, 25). Ezek a lipidszint-moduláláson túli hatások jelentős mértékben hozzájárulnak ahhoz, hogy a klinikai végpontokra gyakorolt hatás más, általában erősebb, mint ahogy az a lipid-

szintcsökkentés mértékéből kalkulálható volna, valamint hogy az egyes gyógyszer csoportokon belül is jelentős különbségeket lehet kimutatni hasonló lipidszintváltozás mellett (4).

A lipidcsökkentők pleiotrop hatásai közül az utóbbi időszakban egyre nagyobb jelentőséget kapott a gyulladáscsökkentő hatás. Ez teljesen érthető akkor, amikor az atherosclerosis is inkább gyulladós, mint degeneratív folyamatnak gondoljuk (3, 20, 31). A mikronizált fenofibrát a fibrátok csoportján

**Rövidítések:** ISZB = ischaemiás szívbetegség; ChP = Chlamydia pneumoniae; Lp(a) = lipoprotein (a), ApoA = apolipoprotein A; ApoB = apolipoprotein B



belül az egyik legkedvezőbb lipidprofil-módosító hatással rendelkező szer (15, 16), kiváló a HDL-koleszterinszintet emelő hatása (6, 27). Ugyanakkor kimutatták róla, hogy csökkenti a gyulladáshoz kapcsolódó plazmaszintjét (30), valamint gátolja a monocytamacrofhag átalakulást (2), azaz kedvezően befolyásolja a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatot.

Vizsgálatunkban mikronizált fenofibrát hatását elemeztük ischaemiás szívbetegségben (ISZB) szenvedő betegek lipidprofiljára és Chlamydia pneumoniae ellenanyagai szérumszintjének változására.

## Betegek és módszerek

Vizsgálatunkat 20, a Kardiológiai Rehabilitációs Osztályon ISZB miatt kezelt betegen végeztük, akikben akut myocardialis infarctus zajlott le, legalább 3 hónappal voltak utána és 3 hónapon belül egyikükön sem történt műtét vagy coronariaintervenció. Az átlagos életkor  $64,3 \pm 10,2$  év volt (a 8 nő esetében  $67,9 \pm 10,2$  és a 12 férfié  $61,9 \pm 10,4$ ). A vizsgálat a helyi etikai bizottság engedélyével és a betegek írásos beleegyezése után történt. Betegeink a vizsgálat alatt koleszterinszegény diétát tartottak, és napi 200 mg mikronizált fenofibrátot (Lipidil®) kezelésben kaptak három héten át. Gyulladáscsökkentőt, antibiotikumot nem kaptak, gyulladáshoz utaló tüneteket mutató beteg nem volt köztük. Kontrollcsoportként 20 hasonló körülmények között kezelt beteg szerepelt, akik nem kaptak lipidcsökkentő kezelést. A laboratóriumi vizsgálatok kezdetben és a háromhetes kezelési periódus után kórházunk központi laboratóriumában történtek éhomyra levett vénás vérből.

Az összkoleszterin-, HDL-koleszterin- és trigliceridszint meghatározása enzimátikus módszerrel történt (összkoleszterin: ChOD-POD, triglicerid: GPO-POD, A. L. Instruments Kft., Budapest; HDL-koleszterin: ChOD-POD direkt módszer, Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg), az LDL-koleszterint a Friedewald képlet (LDL-koleszterin = összkoleszterin - HDL-koleszterin - triglicerid/2,2) alapján számoltuk (10). Az apolipoprotein A1 és B, valamint a lipoprotein(a) szintjét immunturbidimetriásan (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim), a fibrinogénszintet Clauss (clotting) módszerrel (Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Senise) határoztuk meg. A Chlamydia pneumoniae IgM, IgG és IgA ellenanyagok szintjének mérése ELISA-módszerrel (Labsystems Oy, Helsinki) történt.

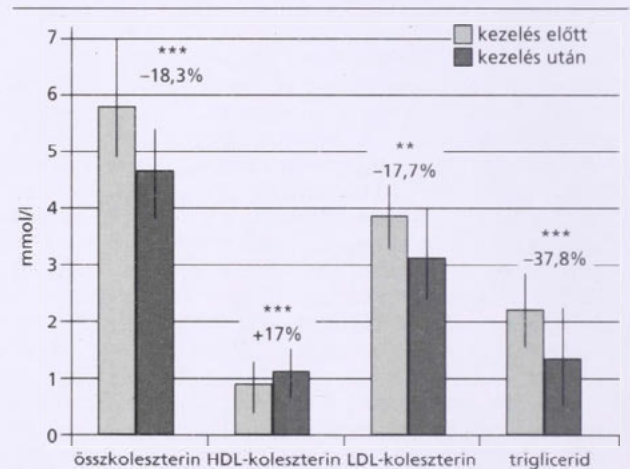
**Statisztikai analízis:** A statisztikai vizsgálatokat az SPSS programcsomag segítségével végeztük. A kezelt betegek kiindulási és kezelés utáni értékeit kétoldalú párosított t-próbával hasonlítottuk össze. Mivel a ChP ellenanyagok értékei nem voltak normális eloszlásúak, ezeket a paramétereket közel normális eloszlásúvá tettük logaritmikusan transzformációval, és ezután történt a statisztikai összehasonlítás. Korrelációanalízissel vizsgáltuk a ChP ellenanyagok szintjének változását a kiindulási értékekhez képest.

## Eredmények

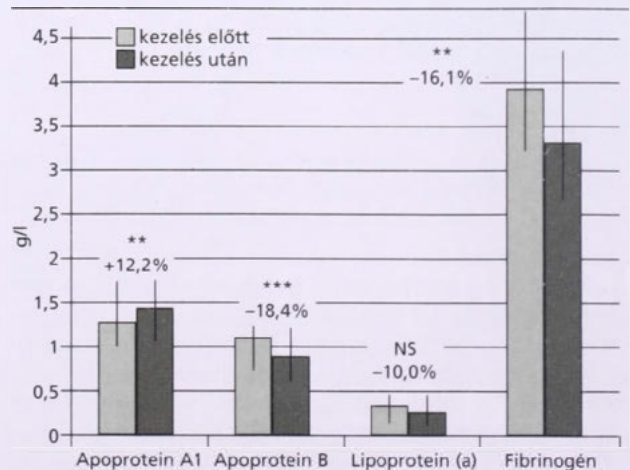
A napi 200 mg mikronizált fenofibráttal történt 3 hetes kezelés után a 20, kórházi, koleszterinszegény étrenden lévő ISZB-s betegben az összkoleszterinszint  $5,85 \pm 1,25$ -ről  $4,78 \pm 1,03$  mmol/l-re ( $p < 0,001$ ), az

LDL-koleszterin-szint  $3,85 \pm 1,01$ -ről  $3,17 \pm 0,83$  mmol/l-re ( $p = 0,004$ ), a trigliceridszint  $2,30 \pm 0,91$ -ről  $1,43 \pm 0,76$  mmol/l-re ( $p < 0,001$ ) csökkent, a HDL-koleszterin-szint  $0,94 \pm 0,15$ -ről  $1,10 \pm 0,19$  mmol/l-re nőtt ( $p < 0,001$ ). A változásokat az 1. ábra mutatja. A 2. ábrán az ApoA1, ApoB, Lp(a) és fibrinogénszintek változását mutatjuk be. Az ApoA1-szint  $1,31 \pm 0,24$ -ről  $1,47 \pm 0,21$  g/l-re nőtt ( $p = 0,007$ ), az ApoB  $1,14 \pm 0,24$ -ről  $0,93 \pm 0,24$  g/l-re csökkent ( $p < 0,001$ ), a fibrinogénszint  $3,97 \pm 0,86$ -ről  $3,33 \pm 0,81$  g/l-re csökkent ( $p = 0,012$ ). A Lp(a) csökkenése ( $0,30 \pm 0,11$ -ről  $0,27 \pm 0,09$  g/l-re) nem volt szignifikáns.

A ChP heveny infekcióra jellemző IgM nem volt kimutatható. A 20 betegből 17-ben találtunk IgA és IgG ellenanyagot. Az IgA-szint  $13,0 \pm 14,7$ -ről  $12,4 \pm 11,8$  EIU-ra ( $p = 0,05$ ), az IgG  $85 \pm 62$ -ről  $79 \pm 63$  EIU-ra ( $p = 0,01$ ) csökkent. Az eredményeket a 3. ábrán mutatjuk be. Korrelációanalízissel nem találtunk összefüggést a kiindulási ellenanyagszint és az ebben történt változás mértéke között (nem parametrikus korreláció).



1. ábra: A mikronizált fenofibrát hatása a vérplazma össz-, HDL- és LDL-koleszterin-szintjére (n = 20)  
\*\* = 0,01 > p > 0,001; \*\*\* = p < 0,001



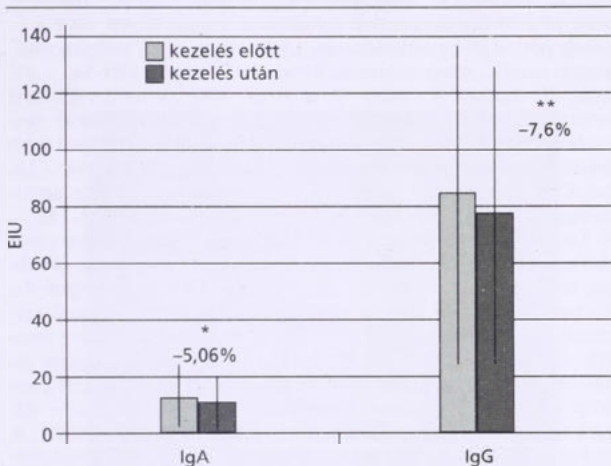
2. ábra: A mikronizált fenofibrát hatása a vérplazma apolipoprotein A1, B és lipoprotein(a) szintjére (n = 20)  
NS = p > 0,5; \*\* = 0,01 > p > 0,001; \*\*\* = p < 0,001



**1. táblázat:** A mikronizált fenofibrátot kapott (20 fő) és a lipidcsökkentő kezelésben nem részesült kontrollcsoport (20 fő) *Chlamydia pneumoniae* ellenanyagainak változása a három hét alatt

	Fenofibrát csoport kezelés			p	Kontrollcsoport kezelés		
	előtt	után			előtt	után	p
IgA (EIU ± SD)	13,0 ± 14,7	12,4 ± 11,8	*	8,9 ± 7,9	10,2 ± 13,0	NS	
IgG (EIU ± SD)	85 ± 62	79 ± 63	**	86 ± 41	83 ± 58	NS	

NS = p > 0,5; \* = 0,05 > p > 0,01; \*\* = 0,01 > p > 0,001



**3. ábra:** A mikronizált fenofibrát hatása a vérplazma a *Chlamydia pneumoniae* IgA és IgG antitestek szintjére (n = 17)  
\* = 0,05 > p > 0,01; \*\* = 0,01 > p > 0,001

Az 1. táblázatban a mikronizált fenofibrátot kapott és a kontrollcsoport IgA és IgG ellenanyag szintjeit hasonlítjuk össze. A mikronizált fenofibrát kezelésben nem részesült kontrollcsoportban az ellenanyag szintek változása nem volt szignifikáns.

## Megbeszélés

A mikronizált fenofibrátnak markáns lipidprofil-javító hatása mellett leírták pleiotrop hatásait, melyek a gyulladási mediátorok és sejtek (2, 30), az antioxidáns hatást jellemző paraoxonázszint (26), a véralvadási rendszer (25) kedvező irányú befolyásolásán túl még számos ismert és eddig ismeretlen hatások lehetnek. Ezek a lipidmodulálással együtt hatnak az atherosclerosis folyamatára, és ezen keresztül a klinikai végpontokra. A DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) vizsgálatban a mikronizált fenofibrát 3 év alatt placeboval összehasonlítva 40%-kal csökkentette a meglévő koszorúér-szűkületek progresszióját, és emellett a kombinált coronariaesemények száma 23%-kal volt kevesebb (7). Elsődlegesen klinikai végpontokat vizsgáló, még folyamatban lévő tanulmány a Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, mely 8000 cukorbetegben történik, akik egy része ismert ISZB-s, másik része nem tud szívbetegségről.

Munkánkban ISZB-s betegek mikronizált fenofibráttal történő háromhetes kezelése alatt szignifikánsan csökkent az összkoleszterin (18,3%), LDL-koleszterin (17,7%), triglicerid (37,8%) és fibrinogén (16,1%) szintje, a HDL-koleszterin pedig 17%-kal nőtt (23). A betegek ISZB diagnózisa régóta ismert volt (ennek felállítása korábban lezajlott coronaria-esemény vagy a klinikai kép alapján történt), diétás tanácsot is korábban kaptak. Valószínű azonban, hogy a kórházi kezelés alatti diétázás az otthoninál szigorúbb volt, s emiatt a lipidszintváltozásokat – kisebb részben – a megfelelő diétának is tulajdoníthatjuk. Egyidejűleg szignifikánsan csökkent a ChP ellenanyagok (IgA és IgG) séréumszintje. Ezen hatásról más közlést nem találtunk, a diétával való összefüggése valószínűtlen. A ChP ellenanyag szint csökkenésének mikronizált fenofibráttal való összefüggése mellett szól az is, hogy a 20 fő, hasonló körülmények között de, lipidcsökkentővel nem kezelt kontrollcsoportban nem volt ilyen irányú szignifikáns változás.

A ChP obligát intracelluláris baktérium, amit először 1965-ben kötőhártyaszákból, 1983-ban légúti megbetegedésből izoláltak (18). A baktérium endothelsejtekben, simaizomsejtekben és macrophagokban is szaporodni tud, s ez utóbbiak révén a légutakból az erekhez kerülhet (9). Elsődlegesen ma is, gyakran tünetmentesen lezajló, légúti fertőzések (pneumonia, bronchitis, pharyngitis, sinusitis) kórokozójaként tartják számon, de *Saikku* másfél évtizedes közlése óta, melyben a ChP-fertőzés és az ISZB összefüggéséről számol be, a baktérium neve a koszorúér-betegséggel is összekapcsolódott (28).

A ChP-fertőzés és az atherosclerosis kapcsolatát több szinten vizsgálják (10, 31):

1. A szeropidemiológiai vizsgálatok hívták fel a figyelmet a kapcsolatra (28, 29), s ezen a téren az összefüggés egyértelműnek látszik, ezt magyar szerzők munkái is alátámasztják (5, 8, 13).

2. A kórokozó kimutatása az atheroscleroticus elváltozásból a kapcsolat igazolásának következő lépése. Polimeráz láncreakcióval (PCR), elektronmikroszkóppal és immunhisztokémiai módszerekkel magának a baktériumnak vagy ellenanyagainak jelenlétét lehet igazolni. *Hortobágyi és mtsai* fiatal felnőttek atheromás plakkjainak ChP-fertőzöttségét mutatták ki (14).

3. Állatkísérletben ChP-fertőzéssel atheroscleroticus plakkok kialakulását lehet előidézni (19, 24).

4. *In vitro* emberi sejtenyészeten (endothelsejtek, simaizomsejtek, macrophagok) a ChP-fertőzés



azok megváltozását idézte elő (9). Kothe és mtsai közleménye alapján emberi macrophagok hidroximetilglutaril koenzime-A redukáz inhibitorral (statinnal) történő előzetes inkubációja után a ChP-fertőzöttség mértéke csökken (17).

5. A fentiekén túl a ChP szaporodását gátló antibiotikumok (macrolidok) hatása az atherosclerosis folyamatára, azok klinikai végpontokban való manifesztációjára lenne a kapcsolat meglétének jelentős bizonyítéka. Eddig kisebb vizsgálatok eredményét közzölték, ezek nem egyértelműek (1, 11, 12). Nagy esetszámú tanulmányok eredményei a közeljövőben várhatóak.

A jelen vizsgálat a fenti szintek egyikébe sem illeszthető be pontosan. Lényegében klinikai végpontok gyógyszeres befolyásolása lenne a cél, de csak a szerológiai reakció kedvező irányú változását igazoltuk mikronizált fenofibrát adása kapcsán. Vizsgálattunk a szer eddig leírásra nem került pleiotrop hatását veti fel, hiányossága a kicsi esetszám és a rövid követési idő.

**IRODALOM:** 1. Anderson, J., L., Muhlestein, J., B., Carlquist, J. és mtsai: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection. The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infarction with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation*, 1999, 99, 1540-1547. – 2. Chinetti, G., Griglio, S., Antonucci, M. és mtsai: Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, 273, 2573-2580. – 3. Danesh, J., Collins, R., Peto, R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 1997, 350, 430-436. – 4. Davignon, J.: Methods and endpoint issues in clinical development of lipid-acting agents with pleiotropic effects. *Am J Cardiol*, 1998, 81, 17F-24F. – 5. Deák J., Nagy E., Hőgye M. és mtsai: Chlamydia pneumoniae specifikus ellenanyagok kimutatása különböző etiológiájú szívbetegségekben. *Infectológia és Klinikai Mikrobiológia*, 1998, 5, 106-107. – 6. Després, J. P., Lemieux, I., Salomon, H. és mtsai: Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels: a 12-week randomized trial. *Journal of Internal Medicine*, 2002, 251, 1-10. – 7. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: 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. – 8. Erdői A., Simon, Gy. Horvath K.: Chlamydia pneumoniae fertőzöttség myocardialis infarctus és angina pectoris eseteiben. *Orv Hetil*, 1998, 139, 1909-1911. – 9. Gaydos, C., A., Summersgill, J., T., Sahney, N., N.: Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic smooth muscle cells. *Infect Immunol* 1996, 64, 1614-1620. – 10. Graber H.: Érelmeszesedés és Chlamydia fertőzés: van-e összefüggés? *Granum*, 2000, 3, 23-25. – 11.

Gupta, S., Leatham, E., W., Carrington, D. és mtsai: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 46, 404-407. – 12. Gurfinkel, E., Bozovich, G., Daroca, A. és mtsai: Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes ROXIS pilot study. *Lancet*, 1997, 350, 404-407. – 13. Heltai K., Marton A., Ludwig E. és mtsai: Chlamydia pneumoniae és a coronaria betegség. *Cardiologia Hung*, 2000, 30, 5-19. – 14. Hortobágyi E., Illyés Gy., Glasz T. és mtsai: Chlamydia pneumoniae fiatal felnőttek koszorúereiben. *Lege Artis Medicinæ*, 2001, 11, 542-547. – 15. Kirchgässler, K. U., Schmitz, H., Bach, G.: Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200 mg in a drug monitoring program involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin Drug Invest* 1998, 15, 197-204. – 16. Korntner M., Dramaix M., Vandenbroek MD. és mtsai: Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study. *Atherosclerosis*, 1994, 110 (Suppl.), S49-S54. – 17. Kothe, H., Dalhoff, K., Rupp, J. és mtsai: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with Chlamydia pneumoniae. *Circulation*, 2000, 101, 1760-1763. – 18. Kuo, C. C., Jackson, L. A., Capmbell, L. A. és mtsai: Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Infect Dis*, 1992, 14, 178-182. – 19. Laitinen, K., Laurila, A., Pyhälä, L. és mtsai: Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. *Infect Immun*, 1997, 65, 4832-4835. – 20. Libby, P., Egan, D., Skarlatos S.: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*, 1997, 96, 4095-4103. – 21. Márk L., Katona A.: Statinok és fibrátok lipidszint-moduláción túli, úgynevezett pleiotrop hatásai. *Cardiologia Hungarica*, 1999, 28, 131-136. – 22. Márk L.: Statinok és fibrátok pleiotrop hatásai. *Granum*, 2001, 4, 29-31. – 23. Márk, L., Katona, A., Márki-Zay, J.: Effect of fenofibrate on Chlamydia pneumoniae antibody levels in patients with coronary artery disease. *Readers' Comment. Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 111. – 24. Moazed, T. C., Kuo, C. C., Grayston, J. T.: Murine model of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 883-890. – 25. Paragh Gy., Balogh Z.: Fibrátok hatása a lipidanyagcsere és a véráramlási rendszerre. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 23-26. – 26. Paragh Gy., Seres I., Balogh Z. és mtsai: A mikronizált fenofibrát hatása a szérumszintézis aktivitására coronaria-betegségben szenvedő hyperlipidaemiás egyéneknél. *Magy. Belorv. Arch.*, 2000, 53, 338-342. – 27. Poulter, N.: The impact of micronised fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7098 patients with dyslipidaemia. *Brit. J. Cardiol.*, 1999, 6, 682-685. – 28. Saikku, P., Mattila, K., Nieninen, M., S. és mtsai: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet.*, 1988, 2, 983-986. – 29. Saikku, P., Leinonen, M., Thkanen, L. és mtsai: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann. Int. Med.* 1992, 116, 273-287. – 30. Staels, B., Koenig, W., Habib, A. és mtsai: Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR but not by PPAR activators. *Nature*, 1998, 393, 790-793. – 31. Vályi-Nagy I., Pető M., Virók D. és mtsai: Kórokozók szerepe az atherosclerosis etiológiájában és patogenezisében. *LAM*, 2000, 10, 284-290.

(Márk László dr., Gyula, Pf. 46. 5701)

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](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.



## Gondolatok a daganatok kezeléséről Verebély Tibor professzor munkássága tükrében



1. ábra: Verebély Tibor professzor arcképe

A Magyar Sebész Társaság vezetősége több évtizedes adósságot törlesztett, évtizedek mulasztását tette jóvá akkor, amikor 1996-ban Verebély Tibor emlékelőadások tartását határozta el a társaság kongresszusain.

Verebély Tibor (1. ábra) a két világháború közötti időszak magyar sebészetének kiemelkedő alakja és meghatározó egyénisége volt. Munkássága rányomta bélyegét nemcsak a magyar sebészek, de az egész magyar orvostársadalom tevékenységére. Korának egyik legismertebb és legelismertebb orvosszemélyisége volt, aki minden alkalmat megragadott, hogy az orvoslás és gyógyítás – az időben is szűkös – feltételeit javítsa, és az orvosok és orvostársadalom meginogó megbecsülését erősítse, illetve visszaszerezze.

A második világháborút követően emléket méltatlanul mellőzte a hivatalos szakmai „közvélemény”, s legendás alakja csak tanítványainak, a magyar sebészeknek, betegeinek és tisztelőinek emlékezetében élt tovább.

Az első Verebély-emlékelőadást Perner Ferenc professzor tartotta a Magyar Sebész Társaság 1998-as kongresszusán. Társaságunk 56. kongresszusán engem ért az a megtiszteltetés, hogy megemlékezhettem Verebély Tibor sebészprofesszorról. Számomra ez azért is megható volt, mert kicsit magam is Verebély professzor iskolájához tartozónak érzem magam. Ezt indokolja egyrészt az a tény, hogy sebésszé érésem talán legfontosabb – közel húszéves – időszakát tölthettem azon a klinikán, melynek ő 22 éven keresztül volt igazgató professzora. Tanulhattam és taníthattam azon falak között, melyek között mindig is ott lehetett érezni, mintegy „genius loci”-ként Verebély professzor szellemét. Másrészt a klinikán több mint 10 éven keresztül főnököm és tanítómesterem volt Rubányi Pál professzor, aki közvetlen munkatársa és tanítványa volt Verebély professzornak, és nagyon sokat megőrzött és tovább adott a Verebély-iskola tanításaiból és mindennapi gyakorlatából.

Verebély Tibor 1875. január 28-án született Budapesten egy nagy hagyományokkal rendelkező orvoscsaládban. Már nagyapja Verebély József is országosan ismert orvos, Trencsén vármegye fősebése volt. Az 1848–1849-es szabadságharcban betöltött szerepe és tevékenysége miatt életfogytiglani börtönbüntetésre ítélték, Kufsteinben raboskodott, végül azonban királyi kegyelemmel szabadult. Édesatyja ugyancsak neves sebész, Balassa tanítványa, a budapesti egyetem rendkívüli tanára volt. Mindezeknek köszönhetően családi hagyományként hozta magával hazaszerezetét, a tudományok iránti hajlamát és a sebészet iránti érdeklődését. Középiskolai tanulmányait a budapesti piarista (akkori szóhasználat szerint kegyesrendi) gimnáziumban, orvosi tanulmányait a budapesti Pázmány Péter Tudomány Egyetem orvosi karán végezte. 1900-ban „sub auspiciis regis” avatták orvosdoktorrá. 6 évet dolgozott a Pertik professzor vezette II. sz. Kórbonctani Intézetben, itt szerezte meg kivételes patológiai ismereteit, melyek döntő módon hatottak klinikusi szemléletére és pályatársai fölé emelték őt, de jelentős mértékben hozzájárultak kiemelkedő technikai készségének kialakításához is. Az első magyar sebész volt, aki hosszú elméleti és patológiai tanulmányok után lépett a gyakorlati sebészet területére. A sebészetbe a kórbonctani irányzatot vezette be és ezzel számos sebészi kérdést új megvilágításba helyezett.

Verebély Tibor – emlékelőadás 2002. írott változata  
Az előadás elhangzott a Magyar Sebész Társaság 56. kongresszusán Budapesten, 2002. június 12-én





2. ábra: Verebely Tibor professor 25 éves tanári működésnek emlékére készült plakett

A patológusi évek után Réczey Imre által vezetett II. sz. Sebészeti Klinikán lett 1906-ban tanársegéd. Igen lényeges hatással volt sebészi egyéniségének kialakulására a Kocher professor mellett Bernben eltöltött egyéves tanulmányút. Ezt követően dolgozott a Szent István Kórházban, az Új Szent János Kórházban, majd a Stefánia gyermekkórház főorvosa lett. 1910-ben magántanárrá habilitálták, 1913-ban megkapta az egyetemi rendkívüli tanári címet. 1914 júniusában a Réczey klinika kettéosztásával újonnan létesült III. sz. Sebészeti Klinika nyilvános rendes tanárává, igazgatójává nevezték ki. 1919-ben Dollinger professor nyugalomba vonulása után az I. sz. Sebészeti Klinika vezetésével bízták meg, s ezt a pozíciót töltötte be 22 éven keresztül, 1941-ben bekövetkezett haláláig. Két évvel halála előtt ünnepelték tanítványai tanári működésének 25 éves évfordulóját, melyet emlékplakett kiadásával tettek még ünnepélyesebbé (2. ábra). Az emlékplakett felirata Verebely professor hitvallását is tartalmazza: „Medicina Ars Divina, Medicus Homo Caducus”, azaz az orvoslás isteni művészet, azonban az orvos esendő ember.

Munkássága, sebészi tevékenysége felölelte a sebzészet legkülönbözőbb területeit. Kiemelten foglalkozott az emlő sebészetével, a pajzsmirigy sebészetével, a gyomor- és epesebészettel, a csontdaganatok sebészetével és az exophthalmus sebészi vonatkozásaival. Különös érdeklődést tanúsított a daganatok kezelésének elméleti és gyakorlati kérdései iránt. E témakörből írta legtöbb dolgozatát és tanulmányát. Igen aktív tudományos tevékenységet folytatott, több mint 350 magyar és idegen nyelvű dolgozata jelent meg. Tudományos és gyógyító munkája mellett híres volt előadó művészetéről. Minden méltatója hangsúlyozza, hogy páratlan oktatói kvalitások jellemezték, tantermi előadásai élményszámba mentek, csakúgy, mint tudományos előadásai. Matolay György írja az Orvosi Hetilapban megjelent nekrológiájában: „Végtelen szeretettel és türelemmel foglalkozott az ifjúsággal, hallgatóival. Élete fő céljának a

fiatalok nevelését és tanítását tekintette, s lebilincselő előadásai mindig emlékezetesek fognak maradni.” Ezen előadások jegyében született négykötetes „Sebészeti Klinikai Előadások” című munkája a 30-as évek elején, mely hosszú ideig hallgatók, sebészgyakornokok és sebész orvosok bibliája volt. Könyve előszavában azt írja: „Előadásaim anyagát másfél-évtizede csiszolom, alakítom az éveken át összeolvasott irodalom felhasználása és háromévtizedes személyes tapasztalat értékesítése alapján.”

Évtizedekre ható sebészi iskolát teremtett, tanítványai közül 8-an kaptak tanszékvezetői egyetemi tanári megbízatást, számosan pedig sebész osztályvezető főorvosi pozíciót. Nagy érdeklődéssel viseltetett az orvostársadalom nagy kérdései és aktuális problémái iránt, elkötelezetten nagy energiával védte az orvostársadalom érdekeit minden rendelkezésére álló fórumon. Emberi nagysága és óriási szakmai tekintélye következtében a Budapesti Királyi Orvosegyesület örökös dísztagjává, az Országos Orvosszövetség elnökévé, az Országos Orvosi Kamara elnökévé, az Igazságügyi Orvosi Tanács elnökévé, a Felsőoktatásügyi Tanács osztályelnökévé választották. Kimagasló érdemei elismeréseként a Magyar Sebész Társaság két ízben választotta elnökévé.

Az 1938/39-es tanévben a Budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem rector magnificusa volt. Tudományos munkássága eredményeként a Magyar Tudományos Akadémia 1923-ban levelező tagjává, majd 1935-ben rendes tagjai sorába választotta.

Mindezek mellett tagja volt az országgyűlés Felsőházának.

Számtalan kitüntetés közül említést érdemel, hogy tulajdonosa volt a Magyar Érdemrend Középkeresztjének, a II. osztályú Magyar Érdemkeresztnek, a Ferenc József-rend Tiszti Keresztjének, a Vöröskereszt Hadiékiérményes Tiszti keresztjének, a Corvin-koszorúnak és a Corvin láncnak. Ez utóbbi kitüntetés alkalmából az orvoskar dékánjához írt köszönő leveléből kitér, hogy kitüntetését az egész orvosi rend és tanári kar elismeréseként tekintti. Indokoltan írja Matolay György professor a már korábban említett nekrológiájában, hogy „Minden pártpolitikától távol álló, a problémák megoldásában messze távlatokat kereső, gerinces magyar egyénisége mindenütt ott volt, ahol a hazát, a tudományt, a betegek és az orvosi kar érdekeit szolgálni lehetett”.

Amint azt az előzőekben már említettem, Verebely professor különös érdeklődéssel fordult a daganatok keletkezésének és kezelésének kérdései felé. Kézen fekvően adódik a kérdés, hogy hogyan változtak a daganatok keletkezésével és kezelésével kapcsolatos ismereteink az elmúlt évszázadban, mennyit változott szemléletünk a daganatsebészet alapvető kérdéseiben, mennyiben állják meg helyüket ma Verebely professor közel évszázados megállapításai.

Patológusként szerzett tapasztalatait és irodalmi ismereteit a rákkutatás terén az 1906-ban írott „A rákbetegség kórtana” című munkájában foglalta össze. A rák keletkezésének rejtélye, a rákos burjánzás oka akkor éppúgy izgatta a kutatókat, patológusokat, sebészeket, mint napjainkban. Ugyanis, a rák



keletkezésének kiváltó okát a mai napig nem ismerjük. Besznyák professzor 1997-ben megjelent „Sebészi Onkológia” című könyvében azt írja, hogy „Az orvostudomány mindig nehéz helyzetben van, amikor olyan kórképpel áll szemben, amelynek oka ismeretlen. Ezért érthető, hogy a daganatokkal kapcsolatban annyira különböző szemléleteket, egymásnak ellentmondó álláspontokat találunk. Értethető ez a helyzet, hiszen a predisponáló tényezők kevésbé ismertek, az etiológia csaknem teljességgel ismeretlen.”

A legújabb kutatások szerint szubcelluláris szinten, genetikai változásokkal magyarázzuk a rákos folyamat beindulását. Az említett könyvben erről Szende Béla professzor azt írja, hogy „A daganatok olyan, a sejtek burjánzásából származó képletek, melyek kóros génekifejlődés révén függetlenné váltak a szervezet sejtproliferációt szabályozó mechanizmusaitól.” S most nézzük, mit ír minderről Verebély professzor 100 évvel ezelőtt, 1906-ban megjelent munkájában. „A rákra hajlamossággal, általános dispositióval kell bírni. Az általános rákos dispositióval, mint causa adjuvanssal számolnunk kell. A rákra nézve van helybeli dispositio causa movens is, így a) különböző izgalom: mechanikai, vegyi, vagy thermikus ingerek; b) gyulladások; c) fejlődési rendellenességek; c) jóindulatú daganatok. Mennél nagyobb az egyén öröklött, vagy szerzett hajlamossága rákképződésre, annál csekélyebb helyi inger elégséges a rák megindítására és fordítva, mennél kisebb valakiben a hajlam, annál tartósabbnak, erősebbnek kell a kiváltó ingernek lenni, hogy rák fejlődjék.” Verebély professzor azonban már akkor megállapítja, hogy a causa adjuvans és causa movens még kevés. „Általános dispositio mellett helybeli ok csak akkor indíthat meg rákot, ha ezeken kívül még valami jelen van, ez a rák tulajdonképpeni oka, a causa efficiense. A sejtekben magukban támad valami módon egy eladdig nyugvó, rejtett képesség, melyet ezek a kiváltó okok mintegy felszabadítanak. Ez a cellular biologikus elméletek kiindulási pontja.” Ezek a megállapítások mind a mai napig megállják helyüket, s valljuk meg őszintén, ennél többet mind a mai napig nem tudunk.

A daganatok keletkezésével kapcsolatos elméletek óhatatlanul két alapvető kérdést vetnek fel, az öröklődés és a fertőzés kérdését és persze a gyógyíthatóság kérdését is. Az öröklődés kérdése bizonyos familiáris daganatok esetén ma már nem cáfolható, az emlő rosszindulatú daganatai kapcsán egyes esetekben a családi halmozódás nem tagadható. E mellett azonban kétségtelen tény, hogy a daganatok döntő többségénél az öröklődés nem bizonyítható. Bár éppen az egyik leggyakoribb daganattípusnál, a colorectalis daganatok egy jelentős részénél a genetikai kódoltságra egyre több adat utal. Nézzük mit ír erről Verebély összefoglaló munkájában. „Nemcsak rákképződésre általánosságban, hanem bizonyos szervnek rákosodására is megvan a kifejezetten öröklődő terheltég. Olyan egyének, akiknek mindkét szülője ugyanazon szerv rákjában pusztult el, 50–100%-os valószínűséggel ugyanabban a rákban fognak megbetegedni.”

Ami a rák fertőzéses eredetét illeti, kétségtelen, hogy időről időre visszatérnek elméletek, melyek ezt a lehetőséget kívánják bizonyítani, azonban napjainkban ezt az elképzelést elvetjük. Verebély professzor idejében igen erős és komoly támogatottsága volt ennek az elméletnek, még maga Pólya professzor is a hívei közé tartozott. Verebély azonban határozottan elutasította ezt a teóriát és azt írta: „A rákos burjánzásnak fertőzéses eredetét ez ideig semmiféle lelet nem bizonyítja. Kitűnt, hogy a hasonlóság fertőzéses és rákos daganatok között csak látszólagos.”

Verebély professzor felteszi a mai is teljes mértékben aktuális kérdést: „Miért nyugtalanítja a rákkérdés az orvostársadalmon kívül manapság az egész emberiséget?” A kérdésre mindjárt megadott válasz is megállja helyét napjainkban. „A rák az emberiségből rendkívül nagy számban szedi áldozatait. Az élő emberek között a rákos betegek száma, a rákban elhaltak száma fokozatos emelkedésben van.” Másutt pedig így fogalmaz: „A halált okozó testi szenvedések közül, mint fenyegető rém meredt mindig a rettegő emberiség és a töprengő orvos elé a betegségek legsúlyosabbika: a rák.”

A rákos megbetegedések szaporodásának tendenciája azóta csak erősödött, amint Besznyák professzor is megfogalmazta: „Egy biztos adat ismert csupán: az emberi szervezet legtöbb szervében a daganatos betegségek száma folyamatosan emelkedik. A 2 évvel ezelőtti kongresszusunkon tartott referátumom alapján egyértelműen megállapítható, hogy a rosszindulatú daganatok miatti összhalálozás hazánkban az elmúlt 50 év során háromszorosára emelkedett, ezen belül mind a colorectalis tumorok, mind az emlőtumorok miatti halálozás több mint háromszorosára nőtt.

A rák keletkezésén túl minden embert és minden orvost alapvetően foglalkoztató kérdések, amelyeket Verebély is megfogalmaz, hogy „lehet-e a rákot operálni a végleges gyógyulás reményében? Érdemes-e rákot operálni az élet meghosszabbítására, a betegség okozta kínok enyhítésére?” A kérdések megválaszolására Verebély professzor érdekes különbséget tesz a rákos betegség és a rákos megbetegedés között e kérdések vonatkozásában. Verebély professzor azt írja: „A rákos betegség a keletkezés helyére szorítkozó rákos sejtburjánzás – esetleg a megbetegedett tájékot a szervezettel szemben védőbástyaként övező mirigyrendszer rákos beszűrődése”, ezzel szemben „A rákos megbetegedés, az egyén megbetegedése akkor kezdődik, amikor a rák a helyi védőrendszert áttörve a vér útján általánossá lesz.” „A technika mai állása mellett a rákos betegséget meg tudjuk gyógyítani, de a rákos egyénnel szemben tehetetlenek vagyunk.” Mai tudásunk és terápiás lehetőségeink mellett is nehezen tudnánk pontosabban fogalmazni.

A rák sebészi kezelésének számos kérdését „A rák műtéti kezelése” c. munkájában tárgyalja. Megállapítja, „Ez idő szerint a rák gyógyításának kérdése csak helyileg van megoldva. A helyi gyógyításnak egyetlen biztosítéka a rák korai felismerése. A helyi gyógyításnak ma is legmegbízhatóbb eszköze a kés.”



Továbbá „a rosszindulatú daganatoktól megtámadott emberek sorsa a gyakorló orvosok kezében van letéve, mert a műtéti eredmények jósága kétségtelenül a korai kórisme függvénye.”

Ez a gondolat átvezet a korai felismerés, a korai diagnózis kérdéséhez, melyet már Verebély is, és mai felfogásunk is a rák gyógyításának kulcskérdéseként tekint. A korai felismeréshez pedig diagnosztikus tevékenységünk fejlődése vezethet el bennünket. E téren ért el az orvostudomány a legnagyobb és előre alig látható fejlődést az elmúlt évtizedekben a daganatok kezelése kérdésében. Egyfelől az endoszkópos vizsgálatok széleskörű elterjedése és mindennapi rutinná válása, a videoendoszkópia általános alkalmazása a lumenes szervek vizsgálatára és szűrővizsgálatára nyitotta szélesre a kapukat, másrészt az egyre újabb és újabb korszerűsödő képalkotó eljárások – mammográfia, UH, CT, spirál-CT, MRI, PET-scan – soha nem látott távlatokat nyitottak a korai diagnosztikának. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy még e vizsgálatokkal is a klinikai észlelés alsó határa 0,5–1,0 cm, és ekkor az esetek egy részében a daganat már disszeminálódott a szervezetben. A diagnosztikus módszerek fejlődése mellett a praecancerosisok meghatározása és felismerése a legbiztosabb eleme a korai diagnózisnak és a rák profilaxisának, amint erre már Verebély professzor is felhívta a figyelmet. Ezért is van óriási jelentősége a különböző szűrővizsgálatok bevezetésének. A mai onkológiai gyakorlatban Szende professzor szerint „a daganatbiológiában a praeblastomatosis a carcinogenesis initiatio és promotio fázisának felel meg”. A rákmegelőző állapotok egyrészt szövettani entitásként határozhatók meg, másrészt a hám egy adott elváltozásán belül a dysplasia mértékével. Verebély szerint „bizonyos idült elváltozásokhoz sokkal gyakrabban szövődik rák, semhogy azt a véletlen társulás számlájára írhatnók.

A praecarcinosis fogalmát a klinikai tapasztalat teremtette meg, s a rákgyógyítás eddigi megbízhatatlansága tartja fenn.” Az ebből következő tennivalókat is meghatározza: „Minden praecarcinosisnak minősített elváltozásnál különös gonddal kell az egyén örökölt rákos terheltségét felkutatni, s ha ilyen kimutatható, a praecarcinoma gyökeres műtétet javallani. Fordítva, minden kifejezetten rákosan terhelt egyénnél kettőzött éberséggel kell a praecarcinosisok megjelenését figyelembe venni.” Továbbá „A rák előfutárjainak ismertetése a felvilágosító orvosi propaganda tárgysorozatába felveendő, annak hangsúlyozásával, hogy a rák maga is gyógyítható, ha kezdeti szakában kerül kezelésre.”

A praecarcinosis elváltozások között számos olyan elváltozást említ Verebély, melyet ma is egyértelműen ide sorolunk. A pajzsmirigydaganatok kérdésében mai álláspontunk teljes mértékben megfelel Verebély álláspontjának. „A rákos golyva legbiztosabb kezelési módja a profilaxis. Minden golyvás göb, melyek általában előfutárjai a rákos elfajulásnak, idejében eltávolítandó. A pajzsmirigy göbei kimerítik a praecarcinosis fogalmát.” Továbbá, „rákos golyva esetén a gyökeresség alapfeltétele a tokkal együtt történő teljes mirigykiirtás.”

Az emlőrák kérdésével Verebély professzor több alkalommal és több helyütt is igen behatóan foglalkozott. Ennek során úgy foglalt állást, hogy „Praecarcinomás elváltozások az emlőhegek, az adenofibroma, a fibroadenoma, a mastopathia chronica cystica, a vérző emlő.”

Az elmúlt évek során a jóindulatú emlődaganatokkal kapcsolatban meglehetősen liberális nézet kezd elterjedni, nevezetesen, hogy jóindulatúnak vélt emlőelváltozásokat elégséges rendszeresen ellenőrizni megfelelő képalkotó módszerekkel és úgy mond „feleslegesen” nem kell megoperálni. Személy szerint én ezzel az állásponttal nem tudok egyetérteni és teljes mértékben Verebély professzor véleményét fogadom el. „Az ún. jóindulatú daganatokra nézve: göbös daganatnak, még ha akármilyen ártatlan is, a női emlőben nincs helye. Az adenofibromákat ki kell irtani, mégpedig tekintet nélkül az egyén korára, a kiirtott daganatgöböket pedig kivétel nélkül meg kell vizsgálni górcsővel.” Kiegészítő véleményét is megszívlelendőnek tartom: „Mindenesetre elég az itt elmondott is arra, hogy felette ki-ki sine ira et studio elgondolkozzék, saját tapasztalata alapján egyet s mást elutasítson, valamit el is fogadjon.”

Hasonlóan helyesnek kell ítélni Verebélynek a melanomákkal kapcsolatos álláspontját: „Az ártatlan melanomák, amelyek olyan helyeken fekszenek, ahol apró sérüléseknek vannak kitéve, sebészileg kiirtandók (hajas fejbőr, arc, ruhadörzsölés).”

A gyomorrák gyakorisága az elmúlt évtizedekben folyamatosan csökkent, köszönhetően az intenzív belgyógyászati-gasztroenterológiai fejlődésnek, a H<sub>2</sub>-receptor-blokkolóknak, protonpumpagátlóknak, újabb a Helicobacter eradicationnak. Mégis, megszívlelendő Verebély professzor megállapítása: „A gyakorló orvosnak azt kell tudatában tartani, hogy minden makacs gyomorelváltozás mögött ott lappanghat a rák. A legszigorúbb bírálattal is marad a gyomorrákoknak 6–8%-a, ahol a fekélyes eredetet klinikailag, kórbonctanilag letagadni nem lehet.” E mellett hangsúlyozza az idült gyomorhurutok és a polypusok szerepét is.

Meglepő volt számomra Verebély professzornak az epekövességgel kapcsolatos álláspontja. Az epekövességet egyértelműen rákelőző állapotnak tartja. Megállapítja: „Az epeutak rákja az esetek túlnyomó számában epekővel együtt található. Az epeutak rákjának 90%-ában epekő a bűnös. A lithiasis mint idült inger joggal minősíthető rákképződésre hajlamosító tényezőnek.” Meggyőzően hangzik patológus-sebészi eszme-futtatása: „Klinikámon a kiirtott epehólyagokat rendszeresen végigvizsgálom górcsővel. Tény az, hogy egyes készítményekben a fedőhámsejtek minősége, elrendeződése, a hámcsövek rétegeztsége és elhelyeződése a submucosus és izomréteg viselkedése olyan változatos, hogy az egész kép ismerete nélkül azt megállapítani, hogy az adott készítmény carcinomából vagy cholecystitis ulceropolypusából származik-e, rendkívül nehéz. Aki ilyen képet sokat látott, annak nem lehet kétsége, hogy a két folyamat közt az összefüggés praecarcinosis értelmében fennáll.”



Amit a végbélrák időben történő felismerésének kérdésétől mond, szó szerint megállja a helyét ma is. „Ha az orvos nem mulasztja el idősebb egyének aránylag enyhe végbélpanaszainál: székelésénél megismétlődő csekély vérzés, indokolatlan székelési inger, a végbél ujjal való végig tapintását, s nem elégszik meg az ártatlan aranyér felvételével, korán fogjuk a végbélrákot műtetre kapni. Ha pedig az ujj rövidegét a gyanús tünetek okának felderítésére az orvos megtoldja a rectoromanoscop csövének lámpájával, akkor magasabban ülő rákok is korán jutnak felismerésre, s ezzel műtetre. Másutt megfogalmazza: „Megdöbbenő, hogy a közvetlen tapintható, látható rákok terén is mennyi a végzetes orvosi tétovázás, nem akarom kimondani, mulasztás.”

A próbakimetszésekkel kapcsolatos megállapításai is máig érvényesek. „A próbakimetszéssel a tévedések nincsenek kizárva. Az bizonyos, hogy kicsípett apró daganatrészek vizsgálata nem megbízható. A próbakimetszésben veszedelmet egyébként csak akkor látok, ha a negatív voltával egy mégis jelenlévő ráknak gyökeres műtétét feleslegesnek minősíti.” Ennek értelmében gyanú fennállásakor negatív biopszia esetén feltétlenül ismételni kell a vizsgálatot.

Verebély professzor „A rák műtéti kezelésére” című munkájában több mint 60 éve azt írja: „A ráknak biztos gyógyítása ma is a kellő időben végzett műtét, melynek eredményei nem kielégítőek. Mi sebészek, segítőtársakat keresünk, s reménnyel tekintünk a belgyógyászati és radiológiai kezelés minden újabb értékesíthető megállapítására. A rákot korán kell operálni. A sugaras kezelés ma még csak segéd-eszköznek tekinthető.” Az azóta eltelt időben rengeteg fejlődött mind a radioterápia, mind a kemoterápia. Ennek ellenére a rosszindulatú daganatok csak kis részénél hoznak önállóan gyógyulást. Joggal állapítja meg 5 évvel ezelőtt Besznyák professzor: „Napjainkban a daganatos betegségek 75–80%-ában egymagában, vagy más módszerekkel kombinálva a műtéti terápia biztosítja a legjobb eredményt.”

Végül, a rákkérdéssel kapcsolatban szólni kell a paramedicinára és kuruzslás kérdéséről is, amely már Verebély professzor idejében is komoly problémát jelentett. 1934-ben a „Rákbetegségről” írott munkájában Verebély azt írja: „Az emberi lélek csodálatos, szinte érthetetlen eltévelyedése, hogy orvosi, tehát életbevágó kérdésekben ma is mennyivel könnyebben hisz tudatlan, népbolondító kuruzslók csalóka szavának, szellemeskedő, felületes újságcikkeknek, mint az orvos komoly tudásából fakadó intelmének.” Rámutat a kuruzslás bűnére és legnagyobb veszélyére: „A legnagyobb bűnt az követi el, aki az emberi élet ellen emeli fel avatatlan, kontár kezét. Miben nyilvánul meg a kuruzslás veszedelme?” – kérdezi, és rögtön megadja a választ: „Elsősorban megingatja az orvosokba vetett bizalmat. A kuruzslók kezébe kerülő emberek elmulasztják a gyógyíthatóság időpontját. A kuruzslás a gyógyító tudománynak és a gyógyításra szoruló embernek legnagyobb ellensége.” Keserűen állapítja meg azt, ami szóról szóra ma is érvényes: „Soha ilyen tere a misztikumnak, a kuruzslásnak, a paramedicinának nem volt, mint nap-

jainkban, soha orvosi problémákba nem nyúlt bele annyi járatlan, hívatlan kéz, mint most.” Továbbá „A zornalasztika mai, szinte korlátlan hatalmának forrása kétségtelenül a tömeglélek befolyásolhatósága. Téves, sőt káros, hatástalan, vagy ki nem forrott gyógyeljárások naiv felmagasztalása, célzatosan beállított eredmények laikus túlbecslése az újságok hasábjain elégséges, hogy félrevezetett emberek ezreit terelje helytelen útra.” Verebély professzor újságokról beszél, ma úgy gondolom az írott sajtó mellett elsősorban a televízióra, másodsorban a rádióra is vonatkoznak szavai.

Verebély professzor indokolt kritikával illeti orvoskollégáit is, mely kritika – az előzőekhez hasonlóan – a mának is szól. „Azok között, akik embertársaik gyengéire (babona, suggestibilitás) építve, azokat saját előnyükre kihasználva kuruzsolnak, szomorúan kell bevallanunk, ma már nem csekély számmal szerepelnek orvosok. Egy részük működése igazolására hangzatos elméletek csillogásával veszi körül magát, személyeskedő, gúnyolódó támadásokkal illeti a maradiakat. Etikai szempontból kuruzsolónak tartunk minden olyan orvost is, akik titkos szereknek és eljárásoknak, hatásukban ismeretlen fizikai tényezőknek, kiszámíthatatlan hatású lelki tényezőknek kihasználásával reklám útján kívánnak illegitim haszonhoz jutni.” A reklám és babonák kapcsolatára hívja fel a figyelmet: „A másik tényező, amely ez irányban aláássa rendünk tekintélyét, az ildomtalan reklám túltengése. A babonák legbiztosabb védőfegyverei azok a bizonyítványok, amelyek laikusoktól és – sajnos – orvosoktól származva hivatottak e babonák valóságát bizonyítani.” Mindannyiunk számára tanulság, hogy tudással, szakmai elhivatottsággal és erkölcsi szilárdsággal kell harcolni ezen eltévelyedések ellen. Verebély írja: „Csak ha az orvosok tudása visszaveri az orvosi kérdésekbe egyre erőszakosabban beavatkozó laikus közönség ostromát, állhatja meg rendünk a jövőben a helyét. Az orvosi hivatás középpontjában minden idő óta, s a jövőben is, a beteg ember gyógyítása és ezzel kapcsolatban a betegségek tana áll.”

Meg kell követelni hivatásunk és mindennapi tevékenységünk társadalmi megbecsülését. Verebélyel szólva „Jogunk van megkívánni, hogy küzdelmünk jóhiszeműsége, őszinte szándéka, fegyvereink tisztasága kétségbe ne vonassék.”

Végül, személyes érzéseimet szeretném összefoglalni, ehhez ismét Verebély professzor szavait hívom segítségül: „Nekem magamnak mindig ünnep volt, amikor tanulni, vagy előadni idejöhöttem, mert úgy éreztem, hogy társadalmi küzdelmek izgalmaiktól távol, divatos jelszavak suggestív hatásától mentesen itt azt kapom és adhatom, ami a tudomány előbbre vitelét szolgálja.”

Az utánunk következő nemzedéknek pedig Verebély professzorral együtt azt üzenem, hogy „A jövő megmunkálására az utódoknak erőt, bizalmat, öntudatot a nemzeti múltunk ragyogó példái szolgáltatnak.

Minden nemzet annyit várhat a jövőtől, amennyit ő maga ad a múltnak.”

Faller József dr.

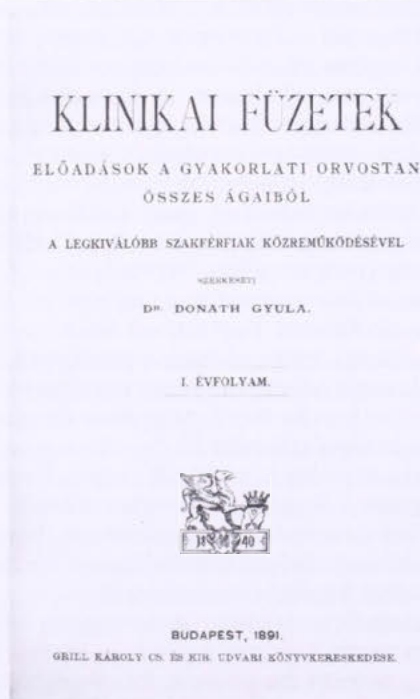


# A Klinikai Füzetek 100 évvel ezelőtt

A huszadik század fordulójára valósággal „virágba borult” a magyar orvosi szakirodalom. Az *Orvosi Hetilap* (és mellékletei), a *Gyógyászat*, a Fodor József alapította *Egészség* és a *Magyar Orvosi Archivum* mellé felnőtt a *Klinikai Füzetek* sorozata, havi egyszeri megjelenéssel. Alcímében: „előadások a gyakorlati orvostan összes ágaiból a legkiválóbb szakférfiak közreműködésével”. Az első évfolyam 1891-ben került ki a nyomdából (1. ábra), életre hívója Donath Gyula ideggyógyász, 1893-tól magántanár, aki okosan vette észre, hogy egy kisebb méretű és gyakorlati jellegű periodika nem versenytársa, hanem kiegészítője a teljesség igénye nélkül felsorolt szak fórumoknak. Úgyesen ismerte fel a reklámban rejlő lehetőségeket, amelyekkel pl. az *Orvosi Hetilap* akkor még nagyon mérsékelten kívánt élni. Gyógyszerhirdetése oly bőséges, hogy az előállítási önköltség jelentős részét bizonyára biztosította. Szerzői gárdája főleg a magántanárok, jövődő professzorok és a kitűnő főorvosok köréből verbuválódott.

ságú írás a kolera kór- és gyógytanáról (1). A már említett XII. kötet első füzeté a belgyógyász Gellért Sándornak a vándorveséről írott ismertetésével indult, nem kevesebb mint 24 oldalas hirdetési keretben. Egyes szerzők szerint a nephroptosis az általános enteroptosis része, mások a terhességet tartották fő oknak. Cruvelhier nőknél a fűzésnek tulajdonított jelentőséget, aminek ellentmondott, hogy a magasabb társadalmi körök hölgytagjainál sem gyakoribb az előfordulása. Férfiaknál ritkább, főleg a lesóványodás és a térszűkítő folyamatok játszanának szerepet. Élettani körülmények között az ismétlődő nagyobb rázkódások (pl. tartós lovaglás), katonáknál az oldalfegyver és az utászeszközök viselése. Érdekes bravúr, hogy tud egy nem túl jelentős kórképet 40 oldalon tárgyalni és 4 oldalnyi irodalomra hivatkozni. Egy mai tankönyvben mindössze három oldalra futja (2).

A terápia sem sokat változott, a felvarrást 1883 óta végzik sikerrel. A hízlalást akkor is ajánlották.



1. ábra: A Klinikai Füzetek I. évfolyamának címlapja



2. ábra: A Klinikai Füzetek XII. évfolyamának címlapja

A változó terjedelmű tanulmányok valóban a gyakorlatnak szóltak, az irodalmi hivatkozások példamutatóak. A száz esztendővel ezelőtti már XII. évfolyam (2. ábra) is az életrealitást bizonyítja. A füzetek havonta jelentek meg egy-egy „vezércikkkel” és 6–8 rövid gyógytani közleménnyel. Mai szemmel meglepő, hogy a kezdő számban semmi bevezető nincs az új lap céljára vonatkozóan, semmi „lectoris salutem”, csak egy később meg nem ismételt hosszú-

Ami a gyógytani közleményeket, azaz a gyógyszer-reklámokat illeti, a fulladást csillapító Dionin, a panaceának számító jódkálit tartalmazó Jodipin, az aphrodisiacumnak használt Yohimbin és a bél-adstringens Tannoform ma is ismerősen hangzik az élte-sebb korosztályok fülében, jelezvén, hogy a medicina már akkor is komoly terápiás fegyvertárral rendelkezett. Megtudhatjuk, hogy az afrikai bennszülöttek „a Yohimbhefa kérgéből forrázatot készítet-



tek, mellyel felfrissítik lankadt életerejüket." Nyilván jól jövedelmeztek a bőséges fürdőhirdetések is, mi-ként az ételt frissen tartó edények reklámozása.

A második füzet bevezető tanulmányát ismertebb szerző, később „a műtőkés Paganini-jének” nevezett Hüttl Hümér írta. „A levegő jelentősége a sebgyógyításra” (7) előtt a világhírű Karlsbad és a Szentkirályi utca 14. szám alatt működő Pajor-féle inhalatorium ismertetésére került sor, amely porlasztott forrásvízzel enyhíti az asztmás rohamokat és felső légúti hurutokat. Hüttl cikke azért is érdekes, mert a baktériumok felfedezése után csak a direkt érintkezéssel történő fertőzésnek tulajdonítottak jelentőséget. Velük szemben pl. Spencer Wels (Simmelweis révén ismerjük) azt tartotta: „jobb egy szellős egészséges házban műteni antisepsis nélkül, mint antisepticumokkal oly kórházban, mely veszélyes betegekkel van tele.” Lister ugyanezt vallotta, jó angol józansággal. Schleich mutatott rá, hogy még a steril levegővel való érintkezés is megváltoztatja a megnyitott terület sejtjeinek tónusát, ozmózisát, ruganyosságát és nedvűségét, csökkenti azok vitális energiáját. Ha a tiszta levegőnek ilyen a hatása, milyen lehet a por és a baktériumok bekerülésével, teszi fel a szerzőnk az egyáltalán nem költői kérdést. Ezért szükséges műtőkben a légszűrés dezinfektorok, laparotomiáknál pedig a megfelelő nedvesség és hőmérséklet biztosítása. Fischl professzor kutatásai szerint a lehűlés fertőzés nélkül is megváltoztatja a fehérvérsejtek számát, leucocytosis lép fel, de nem befolyásolja a vérsavó baktériumölő képességét

Kümmel már 1885-ben rámutatott, hogy a leg-gondosabb kötözés után is megszorodnak a levegőben a csírák, ezért carbol spray helyett a gondos tisztaságot ajánlotta. Makara Lajos, a későbbi kolozsvári sebészstanár 1888-ban a pesti I. sz. Sebészeti Klinikán a 15 percre kitett vérsavókorongon főleg *Streptococcus* és *Staphylococcus aureus* törzseket fogott fel, Eiselsberg professzor Bécsben viszont penészgombákat. A coccus-penészgomba antagonizmus akkor érdekes mód senkinek nem tűnt fel.

A már említett Kovács-klinikán rendszeresítették a Petri-csészék kihelyezését. A rabiátus professzor nem csekély szellemességgel azt hirdette: „ne higyjék, hogy a kirepített carbolszemcse úgy vadászik a bacillusra, mint keselyű a galambra!” Szerzőnk szintén a feltétlen tisztaság híve. Ezt szerinte a kijevei Sapeschko professzor oldotta meg a legjobban, de hivatkozik Mecsnikov és Afanasjew munkáira is, az utókor előtt a valódi orosz értékek észrevételét bizonyítandó. Fontosnak tartotta a műtőorvos és a segédszemélyzet szájmaszkhasználatát, hogy beszéd közben ne történjen cseppfertőzés. Hüttl doktor száz évvel ezelőtti írása ama is időszerű. A gyógytani közleményekben megismerkedhetünk az Acetopyrin nevű láz- és fájdalomcsillapító szalicilkészítménnyel, valamint főleg epilepsziára a Brimipin csillapító szerrel.

A belgyógyászat és a sebészet után a harmadik füzet a gyermekorvoslással, azon belül is az anyatej és mesterséges táplálás összevetésével foglalkozik (9). A dajkákat akkor kezdte kiszorítani a Soxleth-palack. Szerzőnk, Orbán Rezső szenvedélyes anyatej-párti. Szavai szerint: „csecsemőkorbán a köldökzsi-

nórt az emlőbimbó helyettesíti, és ezen folytatódagos természeti kapcsolat az anya és a magzat anyagcseréje között a tápláláson kívül még egy jelentőség-teljes feladatot teljesít, immunitást ad az újszülöttnak az ötlet születése első percétől fenyegető káros behatások ellen.” Így kimutathatóan erősebb az anyatej-jel táplált csecsemők vérsavójának baktériumölő képessége. Bebizonyították, hogy a nyers tejben oldott méz-sók forralással oldatlan alakba mennek át, amelyet „a gyomor regenerál nem forralt tejjé”, ezzel háromszor több gyomorsavat köt le, mint az anyatej, és megnehezíti az emésztés folyamatát. Orbán doktor vizsgálta a csecsemők bélsarójában a tejukrót lebontó laktózt, amelyet az egészségeseknél megtalált, de a bélhurutban szenvedőknél nem. Ezt a jelenséget fiatal kutyák vékonybelében mesterségesen is előidézte. Vélt igaza mellé felsorakoztatta Escherich, Heubner és Baginsky professzor véleményét. Úgymond a két táplálás közötti különbséget már a csecsemő arcszínéről és a bőr turgorának tapintásáról meg lehet ismerni. A tehéntej kazeintartalmának lebontása is nehezebb, és gátolja a szervezetbe való beépülést. Rámutatott az „individuum vis vitalisára”, amely dispositionnak felel meg. Ez pedig az egyéni akklimatizációs képességet jelentené. Hangsúlyozta az ápolásban a szeretet szerepét, amelyet a lelkes ápolónők naponta bizonyítanak. Elődünk véleményével ma is nehezen lehetne vitatkozni, ugyanis nem a kényszerhelyzet, hanem a kényelemből nem vállalt szoptatás ellen hangoztatta kifogásait. Nem meglepő, ha ebben a füzetben főleg a csukamájolaj és a dyphteriaellenes gyógyszerum reklámozásán a hangsúly.

A negyedik füzet Gellért doktor Ren mobilis dolgozatának második részét tartalmazza, erről már szóltunk.

Gyógyszerek mellett a Füzetek élet- és vagyonszavatási hirdetéseket is közöl, amely természetesnek tekinthető a századelő liberális légkörében.

Az ötödik rész tanulmányának címe: „A katódsugarak alkalmazása a sebészet terén” (4), nyilván horderejének felismerése miatt. Az X-sugarak felfedezéséből ugyanis először a sebészek profitáltak. Szerzője a Réczy-tanítvány, később sátoraljaiújhegyi kórházigazgató Chudovszky Móricz. Bevezetőjében szép gesztusként nemcsak Röntgen géniusza, hanem mindazon fizikusok, vegyészek és fényképészek előtt tiszteleg, akik segítségével már lehetetlen a medicina művelése. Fizikatörténeti részében Becquerel, Curie, Crooks és Lenard egyaránt szerepelnek, akik Röntgen felfedezését elősegítették.

A lámpaszekrény ólomköpenyének akkor első-sorban sugársűrítő és -irányító szerepét hangsúlyozták, védő funkcióját még nem. Már ismert volt a bariumpatincyanür ernyő, a Röntgen-féle moment film használata, de még nagyon eltérő az expozíciós időre vonatkozó nézetek. Kulcsonttörésnél részben a felvétel tette fölöslegessé az addig alkalmazott csontvarratokat, a repositio és ellenőrzése nélküle is megtörténhetett. A véres beavatkozásoknak első-sorban az ízületi végek letörése és a darabos törések megoldása terén van jelentősége, a röntgenkontroll itt már nélkülözhetetlen. A felvételek mu-



tatták meg, hogy az orsócsont „tipikus törései” is mennyire sokfélék, ezért megoldásuk sem egységes. Mint írja: „a kötésnek kell alkalmazkodnia a törés jellegéhez és nem a törésnek a kötéshez.” Meglepő gyorsasággal készültek röntgenatlások (Holczknecht, Oberst), az előbbi a mellkas, az utóbbi főleg a kéz sugárképeit mutatja be. A szerző olyan szaktekintélyek tapasztalatait sorolja fel, mint Kümmel, Eiselsberg, Kocher, Sudeck és Payr, ma már a kirurgia klasszikusai. Érthetetlenül „közömbösnek” tartja viszont a nagy honfitárs Alexander Bélának a magzat csontosodási viszonyaira, Gocht tanárnak pedig a csont architektikus szerkezetére vonatkozó vizsgálatait. A 9. füzetben megjelent második rész elsősorban a csonthiányok, fejlődési rendellenességek, ficamok, idegen testek, kövek, idült betegségek következtében beálló csontelváltozások (pl. caries, guma) kimutatásával foglalkozik, de a bőrgümőkórnál már gyógyító tényezőként jelent meg. Használták a testüregek kontúrjainak leírására, így a homokóra alakú gyomornak, vagy celluloid tokba helyezett bizmutpornak segítségével a bélszűkületek megállapítására. Amint látható, a szerző itt már nemcsak sebész, az irodalomban rekordként 303 forrásműre hivatkozik. Még spanyolra is, amikor már Zemplénbe készült. A reklámok mellett megjelentek a rövid könyvismertetések, pl. a szemész Szili Adolf jubileumi kötetéről.

A 6. füzetben Baumgarten Egmont fül-orr-gégész egy magántanár értekezett a „Nyelési nehézségek a garat alsó és felső részének betegségeinél” címmel (3). A nagy tapasztalatú szerző saját eseteit ismerteti és gyakorlati tanácsokat ad. Még a tükrözést rutinszerűen végző gégeorvosok is főleg a felső szakaszt vizsgálják, s ha nem találnak elváltozást, a panaszokat gyakran neurotikus eredetűnek ítélik. Az alsó szakaszokat gyakran neurotikus eredetűnek ítélik. Pedig az alsó szakaszban is gyakori a daganat, a leutikus és gümős fekély, amelyek intenzív kezelést igényelnek. Rámutatott a túlzott dohányzás káros gégeészeti hatásaira. Gyakoriak az alsó szakaszban megakadt idegen testek (halszálka, csontszilánk, fogkefeszőr), ezek kellő koincidenetelése után eltávolíthatók. Ellenzője az általános lápiszolátnak, mert nem gyógyít és fölösleges fájdalomokat okoz. Talán a leutikus fekély a leggyakoribb, helyi kezelés mellett az általános kúrát (Zittmann-főzet, jódkáli) forszírozza. Nem meglepő, ha a gyógyszerhirdetésnél az otitis media purulenta Sozodollal történő kezelése a favorit.

Ugyanezen füzetben kapott helyet Rottenbiller Ödön felvidéki fürdőorvosnak az „Adatok a szív érzés- és mozgászavaraihoz” című közleménye. Ez a kis kardiológiai ismertető az ideges és szervi szívpanaszok elkülönítésére kínálkozik, de jóval több annál. Ideges szívpanaszoknál az „excessus in baccho et venere” és az erős dohányzás, a szervieknél a reumás láz, a sokizületi gyulladásos előzmény a kiemelendő. Külföldön főleg a franciák (Laennec, Briquet, Bouchut), az itthoniakból Kétly Károly, Purjesz Zsigmond és Jendrassik Ernő munkásságára hivatkozik. Ahogy írja: szervi elváltozásnál „a légvétel vegytani jellege is megváltozik.” Az ér fala a lassú keringés folytán lobossá lesz, a szérumkiszivárgás következté-

ben vizenyő keletkezik, fellép a jobb szívfél gyöngesége, amely a máj, lép sőt hasnyálmirigy megnagyobbodásához is vezethet. A vese hámszejtjei megbetegszenek, csökken a vizelet kiválasztása és megjelenik benne a fehérje. Kihatással lehet a bőrre és bélrendszerre is. A következő rész esetleírásokkal foglalkozik. Meglepő, hogy a kórismében főleg a pulzus tapintása, a vérnyomás mérése a mérvadó, de hallgatósági észlelésről nem tesz említést. Említi kisebb megfigyeléseit (orr-cimpavibrálás, szapora légzés stb.) és a laboratóriumi eredményeket. Az arrhythmia-ra vonatkozóan okosak a megfigyelései, a digitáliszt csak hatástalansága miatt említi, de a strofantinkészítményektől sincs elragadtatva. Egy kicsit a nagy bécsi iskola terápiás nihilizmusa érződik rajta. Mindent egybevetve vidéki orvostól ilyen kardiológiai összefoglaló tiszteletre méltó teljesítmény.

A nyolcadik füzetben Fejér Gyula a „görvélyes szemgyulladásról” szól (6). A szerző a Szt. Margit Közkórház rendelő szemorvosa, szerinte a gyermekkori szembetegségek egyharmada görvélyes eredetű, tuberkulotikus hajlam következménye, és elsősorban a szegénység betegsége. A vaksághoz vezető arány országoként eltérő, a szegénység betegsége, legmagasabb a cári Oroszországban. A nagy Desmarres és Horner a bőr ekzemájával analóg elváltozásnak tartja. A bécsi szemészpapa Arlt különösen Fuchs és Iwanoff vizsgálatait akceptálja: a dombocskák lymphoid sejtek halmazából állnak. Ha fekély lép fel, a mellső csarnokban genny keletkezik, a szaruhártyát áttörik, az iris előreesik és heges szövetté alakul át. Gyógykezelése és megelőzése a közegészségügyi helyzet és a szervezet ellenálló képességének javítása, lehetőleg energiadús táplálkozással. Helyileg calomel kenőcs és atropin cseppek. Belsőleg csukamájolaj, vas-, jód- és arzénkészítmények.

A kilencedik füzetben olvasható a vérszegénység kezelésének akkori álláspontja (11). Az organikus vaskészítmények azért nem ideálisak, mert a vas a gyomorban a sósavval vaskloridot alkot, a fehérje pedig peptonizálódik. Az ajánlott Sanguinal vegytiszta kristályos haemoglobint, minerális vérplazmasót és peptonizált izomfehérjét tartalmaz, így ideálisnak tűnik szájon át történő adagolásra. A reklám a vas-pepszin és vas-bor fogyasztását ajánlja.

A tizedik részben Lukács Hugó gyermekpszichológiája olvasható (8), amely folytatás az előző évfolyamból, de önmagában is értékelhető. A szerzőt az Ady-életrajzokból ismerjük, Lechner Károly tanítványaként a költőóriás kezelőorvosa és bensőséges barátja volt. A különben kitűnő cikk annyira elméleti jellegű, hogy „kilóg” a gyakorlati sorból. A gyógytani részben már az Aspirin tablettával is találkozunk, influenzára és ízületi csúsz kezelésére ajánlottan.

„A nemi perverzitás a büntetőjog szempontjából” egy koronaügész előadása, de a kötet 11. füzeté azt is közölte.

A XII. évfolyam 12. számában a szerkesztő-kiadó Donath Gyula magántanár, a Szt. István Közkórház idegosztályának rendelőorvosa értekezett a spiritismus által előidézett hystero-epilepsia esetéről. Az egyszeri esetismertetésnél érdekesebb a paralysis progressivával kapcsolatos tanulmánya (5). Még



nem volt egyértelműen bizonyított, hogy a hűdéses elmezavart a szifilisz okozza, bizonyos bélbaktérium-toxinokat feltételeztek, amelyek az idegsejteket megtámadják. A sóinfúzióval olyan híres klinikusok próbálkoztak, mint a párizsi P. Marie és E. Faure professzorok. A svájci Sahli inkább az intoxikációk és toxikus uraemiák kezelésére ajánlotta. Ez indokoltabbnak látszott.

Donath doktor gyengén alkalikus sóoldatot állított össze, amelyet „mesterséges vérsó-oldatnak” nevezett. Tuncsek tanár pedig a saját kompozícióját „anorganikus szérumnak.” Steril körülmények között igyekeztek a has és mellkas bőre alá tűvel bejuttatni. Egyszerre 500–700 ml-t, 3–4 napos időközben. Ha subcutan nem volt lehetséges, bélkiürítés után 2–3 literes bélbeöntést alkalmaztak, a colon szakaszáig. Donath úgy vélte: „ez a vér mosófolyadékául szolgál.” A klinikus nyolc konkrét esetet ismertet, 5 infúzió után még a kézírás szemmel látható javulását is mellékelve.

Doctor Károly pár oldalas venerológiai cikkének prezentálásától eltekintünk. A Klinikai Füzetek 12 része átfogó képet ad a száz évvel ezelőtti orvosi gyakorlatról. A hiányosabb technikai feltételeket több

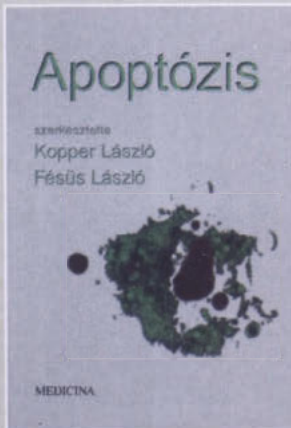
orvosi intuíció pótolta. A hipodermiás infúzió még medikuskori emlék.

Az orvostudományak nem volt Verne Gyulája, így nem tudjuk, mi valósult meg abból, amit elődeink elképzelték. Ez a jóslás ma még képtelenebbnek tűnik. Mindenképp tanulságos, mi lett maradandó és mi a mulandó! Ezt szolgálja a száz esztendővel ezelőtti szaklapok szemlézése, hogy sem elbizakodni sem elkeseredni ne legyen okunk.

**IRODALOM:** 1. *Ángyán B.*: A cholera indiai kór- és gyógytana. Klin. Füz., 1891, I, 1-67. – 2. *Balogh F., Frang D., Magasi P. és mtsa.*: Urológia. Medicina, Budapest, 1986, 293-295. old. – 3. *Baumgarten E.*: Nyelési nehézségek a garat alsó és felső részének betegségeinél. Klin. Füz., 1902, VI, 147-176. – 4. *Donath Gy.*: A paralysis progressiva valamint a toxikus és infektív psychosisok kezelése só infúziókkal. Klin. Füz., 1902, XII, 359-377. – 5. *Fejér Gy.*: Görvélyes szemgyulladásról (ophthalmia scrophulosa). Klin. Füz., 1902, VIII, 215-238. – 6. *Hüttl H.*: A levegő jelentősége a sebgyógyításra. Klin. Füz., 1902, II, 33-50. – 7. *Lukács H.*: Gyermekepsychologia. Klin. Füz., 1902, X, 293-321. – 8. *Orbán R.*: Anyatej és mesterséges táplálás. Klin. Füz., 1902, III, 61-70. – 9. *Rottenbiller Ö.*: Adatok a szív érzés- és mozgás-zavaraihoz. Klin. Füz., 1902, VI, 167-176. – 10. *Weisz E.*: Az anaemia kezelésének mai álláspontja különös tekintettel a Sanguinalra. Klin. Füz., 1902, IX, 283-290.

*Szállási Árpád dr.*

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtszervezetek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaszkádkaszkádig 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





# 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, életteni működését, elváltozásainak anamnéziséjét, 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: 6200 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



## Pszichológia

### Újratemetési ceremóniák az egészségért és a gyógyulásért az állami terror után Zimbabwében.

Shari Eppel (Amani Trust, 10 Derby road, Hillside, Bulawayo, Zimbabwe): *Lancet*, 2002, 360, 869-870.

A függetlenné válástól 1987-ig polgárháború dúlt Zimbabwe nyugati felében; az áldozatok számát 10 000–20 000-re becsülték, és erőszak érte a lakosság legnagyobb részét. Az Amani Trust nevű civil szervezet az ország nyugati felében történt szervezett erőszak és kínzás túlélőit rehabilitálja. A nyugati elvárás szerint a csoport feladata tanácsadó szolgáltatás lett volna, feltételezve, hogy a leggyakrabban előforduló pszichiátriai zavar a poszttraumás stressz vagy a kevert szorongásos-depresszív zavar.

A túlélők által feltárt problémák vezették a csoportot a Guatemalában, Mozambikban, Angolában, Ruandában és Dél-Afrikában működő szervezetekhez. Ezek a csoportok a hagyományos pszichoterápiától elmozdultak a hagyományos közösségi konfliktusmegoldás, hiedelemrendszerek és a nyilvános igazmondás felé, hogy a társadalom szerkezetét helyreállítsák a közösség destruktívja után.

Az erőszak következményeként a közösségi értékek felforgatása másként érződik azokban a kultúrákban, ahol az egyének a nyugati értelemben vett individuumoktól eltérően magukat elsősorban a közösségek tagjainak tartják. A közösségi összetartó erő destruktívja apátiához, depresszióhoz és a vezető szerepek felvállalásától való vonakodáshoz vezet, de felismerhető az áldozatok ereje és rugalmassága életük folytatására és újraépítésére. A helyi vezetők ragaszkodtak ahhoz, hogy az Amani szervezet tagjai inkább a közösségi találkozókra, mint a klinikákra tartsanak megbeszéléseket, mert a közösség egészét érintő problémák megoldásában mindenki részt akart venni.

Az ősi szellemek rendkívül fontosak a helyi hiedelemrendszerekben. A családot védő ősi szellem számára méltó temetés és hivatalos „beiktató” szertartás szükséges. A közösségi és

családi találkozókon elmondták a csoport tagjainak, hogy a helytelenül eltemetett halottak miatt sok a szellemekkel kapcsolatos nehézségük, mint például a gyerekek rossz magatartása, házassági nehézségek, betegség, aszály, árvizek és gyenge termés.

A vidéki közösségi vezetők és a családok olyan beavatkozást vártak el az Amanitól, hogy csillapítsák le a meggyilkolt és elfogadhatatlan sírokba temetett emberek szellemeit. A megoldásra törekedve vett részt a csoport az exhumálásokban. 4 éven át dolgoztak öt szomszédos faluban Guanda területén, longitudinális közösségi és családi esettanulmányokat készítettek, hogy felmérjék az exhumálás és újratemetés következményeit kulturális, pszichológiai, egyéni és csoportszempontok szerint.

Bizonyos értelemben az exhumálás és az újratemetés folyamata fizikálisan teszi meg azt, amit a nyugati pszichoterapeuták metaforikusan tesznek, vagyis arra ösztönzi az embereket, hogy feltárják a múltjukat, és megkeressék a kapcsolatokat jelenlegi élményeikkel. A meggyilkolt emberek testének feltárásánál és újratemetésénél való tanúskodás lehetőséget ad a közösség számára, hogy mélyreható módon állítsa helyre a pszichológiai, érzelmi és történelmi igazságot.

Az exhumálás után folytatják a munkát a közösségekkel és családokkal, és ez a beavatkozás talán legkritikusabb pontja. Most, hogy szembenéztek a múltbeli igazsággal, mit jelent ez a család és a közösség működése számára? Képesek a családok jobban megoldani a problémákat és részt venni a közösség újraépítésében? A politikai erőszak újjáéledése megnehezíti a megfigyelést, de túlnyomórészt a gyógyulás és a fejlődés folyamata észlelhető.

A cikkben egy esetismertetés szerepel, melyben egy olyan férfi interjúit idézik 1999-ből és 2001-ből, akinek az apja politikai gyilkosság áldozata lett. Míg a tömegsírból nem exhumálták és nem temették újra, a családot elkerülte a szerezése, a közösség elfordult tőle. Fia 15 éven át nem tudott megnősülni, a család többi tagjainak is felbomlott a házassága. A fiú az újratemetés után rögtön megházasodott, gyermeke is született, újra boldog ember. Úgy érzi, apja haragos

szelleme akadályozta őt a boldogulásban. Miután a szellem végső nyugvóhelyére került, áldásokkal árasztja el őt, és a család is visszanyerte régi méltóságát.

*Linka Emese dr.*

## Szülészet és nőgyógyászat

**A magzatvíz terminus előtti meconiumfestenyzettsége – társuló leletek és kedvezőtlen kimenetel.** Tybulewicz, A. és mtsai (Simpson Memorial Maternity Pavilion, Edinburgh, Skócia): *Arch. Dis. Child.*, 2002, 86 (Suppl. 1), A18.

A szerzők 1994–2001 között az összes 33. hét előtt született, meconiummal festenyzett magzatvízű újszülött kórtörténetét vizsgálták át. A 33. terhesség hét előtt 1054 magzat született, és a magzatvíz meconiumos festenyzettsége 45 (4,3%) esetben fordult elő. A meconiumos festenyzettségi idő előtti, elhúzódó burokrepedéssel társult.

Anyai vagy újszülöttfertőzés nem volt, perinatalis asphyxiát nem találtak. Ezekben az újszülöttekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos intraventricularis vérzés: a 45 közül 5-ben; szemben a kontroll 41-ből egyetlen esetben sem. A meconiumos magzatvíz-festenyzettségnek fokozott kockázatot jelez a kedvezőtlen kimenetelre.

*Jakobovits Antal dr.*

**A terhességvégi szexuális aktivitás és a koraszülés veszélye.** Sayle, A. E. és mtsai (Savitz D. A.: Department of Epidemiology CB 7400, School of Public Health, Chapel Hill, NC27599-7400, USA): *Obstet. Gynecol.*, 2001, 97, 283-289.

A szerzők 187 koraszülő asszonyt tanulmányoztak. A követéses megbeszélést a szülés után 2–75 nappal folytatták. A kontrollcsoport 409 terhésből állott. A közösülések gyakorisága a terhesség folyamán csökkent. A kontrollok és a koraszülők közö-



sülési gyakorisága hasonló volt a terhesség előtt és alatt az első trimeszterben. Hathónapos terhességben a koraszülők közöslési gyakorisága valamivel ritkább volt, mint a kontrolloké, a 29–36. hét között is. Mind-egyik kététes periódusban a 29. és 36. hét között a koraszülők kevesebb (38%) közöslésről számoltak be, mint a kontrollok (55%) a 29–32. hét között; 30% vs. 62% a 33–34. héten; 24% vs. 52% a 35–36. héten. A koraszülők között 71% említett csökkent érdeklődést a szex iránt, a kontrolloknál ez 57%.

A fentiek alapján a szerzők nem találták bizonyítottnak, hogy a késői terhességben tanúsított szexuális aktivitás növelné a koraszülés veszélyét a 29. és 36. terhességi hét között. Egy prospektív tanulmányban 13 285 asszony között ritkább volt a koraszülés azokban, akik a 23–26. hét között hetenként legalább egyszer közösltek. A szerzők kissé fokozott kockázatot találtak, amikor a közöslés folyamán a férfi volt felül. Ez a helyzet azonban a terhesség előrehaladásával ritkábbá vált. Késői terhességben az orgazmus a koraszülés csökkent veszélyével társult. A szerzők adatai ellene szólnak annak, hogy a 29. és 36. terhességi hét közötti szexuális aktivitás a koraszülés fokozott veszélyével járna.

*Jakovovits Antal dr.*

**Az előlfekvő lepény gyakorisága nem különbözik a szinguláris és az ikerterhességek körében.** Francois, K. E. és mtsai (Good Samaritan Regional Medical Center, Phoenix, AZ, USA); *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, 85S.

A szerzők négyéves szülészeti anyagban 29 268 szülés között 28 372 szinguláris és 896 ikerszülés volt (766 kettes, 107 hármas és 23 négyes) volt. A szinguláris szülésekben 51 (0,18%), a kettes ikerszülésekben 3 (0,39%) és a hármasokban 1 (0,93%) placenta praevia volt. A szinguláris és ikerterhességekben az elől fekvő lepények gyakoriságában statisztikai különbség nem volt. A placenta praevias iker-szülések kórelőzményében gyakoribb volt a megelőző császármetszés, mint a szingulárisokban.

*Jakovovits Antal dr.*

**Az iker-iker transzfúziós szindróma: etiológiája, súlyossága és észszerű kezelése.** van Gemert, M. J. C. és mtsai (Laser Center, Melberg-

dreef 9, 1105A2, Amsterdam, Hollandia); *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2001, 13, 193-206.

Az iker-iker transzfúziós szindróma kezelésében 4 választás lehetséges: 1. a magzatvíz mennyiségének sorozatos csökkentése. Ez jelenleg a legszélesebb körben elterjedt terápia. A magzatvíz térfogata így helyreáll, és a koraszülést meg lehet előzni vagy késleltetni. A perinatális túlélés 15–83%, a neurológiai következmény pedig 20%. 2. Az összes lepényi vascularis anastomosis elzárása lézerral 70%-os túlélést és 4–6%-os neurológiai következményt jelent. 3. Az ikrek közti sövény septostomiája, kiegyenlíti a magzatvíz nyomását a két petezsákban. 4. Az utolsó megoldás a szelektív fetocidium, a másik iker elhalásának vagy neurológiai megbetegedésének elkerülésére.

A monochorialis ikrek lepényében egy vagy több anastomosis 95%-ot meghaladó gyakorisággal fordul elő. Az arteria-arteria és vena-vena anastomosisok a lepény felszínén, az arteria-vena összeköttetések viszont a cotyledo mélyén vannak és egyirányúak, a donor felől a recipiens felé folyik bennük a vér. Így a keringési egyensúly felborul.

Ebből adódóan a recipiens növekedése felgyorsul, hypervolaemiás és cardiomegaliás lesz, fokozódik a vizelet kiválasztása és a magzatvíz mennyisége. Gyakran az arteria-venás transzfúziót, ami az iker-iker transzfúziós szindrómát előidézi, kompenzálja az ellenkező irányú transzfúzió arteria-arteria vagy vena-vena anastomosisokban.

A szerzők a racionális kezelés első lépéseként említik a korai chorionicitáaszűrést. Ha a monochorionicitást megállapították, hetenként végeznek szonográfias ellenőrzést. A standard ultrahangos vizsgálat a magzat súlyának becsülését és biofizikai értékelését jelenti. Amint az iker-iker transzfúziós szindrómát diagnosztizálták, el kell kezdeni a kezelést, mielőtt a szövődemények – cardiomegalia, hydrops és a köldökzsinór-arteriában a diastole végzi véráramlás kimaradása – bekövetkeznének. Ezek mind negatív módon befolyásolják a kezelést.

A szerzők szerint a lézerkezelés eredményesebb az amnionredukciónál súlyos transzfúziós esetekben, de az amnionredukciónak kevesebb a komplikációja. A foetoszkópos lézerkezelés az összes lepényi anastomosis elzárását teszi szükségessé a vascularis egyenlítő mentén. Ez az eljárás már túlnőtt a kísérleti stádiumon.

A lézeres vascularis elzárásnak alapos tudományos és klinikai háttere van.

*Jakovovits Antal dr.*

## Termékenység, meddőség

**Az asszisztált reprodukciós technika segítségével fogant kis- és nagyon kis súlyú újszülöttek.** Schieve, L. A. és mtsai (Division of Reproductive Health, Mailstop K-34, 4770 Buford Hwy, NE, Atlanta, GA 30341, USA); *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 731-737.

A kis súllyal születettek rövid és hosszú távú veszélyeztetettsége fokozott. A kis testsúlynak oka lehet a korai világrajövetel vagy a retardált növekedés. Az asszisztált reprodukciós technológia alkalmazása jelentős mértékben járul hozzá a kis születési súlyúak számához az Egyesült Államokban, mivel gyakoriak az ikerszülések, amelyek viszont kis születési súllyal társulnak.

A szerzők a kis súllyal (2500 g) és a nagyon kis súllyal (< 1500 g) született asszisztált reprodukciós technológiával fogamzott 42 463 újszülöttet hasonlították össze a 3 389 098 általános népességből származóval az Egyesült Államokban 1997-ben. A szinguláris, a terhesség 37. hete előtt született asszisztált reprodukciós technológiával fogamzottaknak 2,6-szer nagyobb a veszélyeztetettségük a retardáltságra, mint az átlagos népességnek.

Az asszisztált reprodukciós technológiával fogamzott kis súlyú kettes ikrek előfordulása az általános népességhez viszonyított hányadosa 1,0. A 20 évesnél idősebb anyák reprodukciós technológiával fogant újszülöttei az 1997-ben született összesnek a 0,6%-át teszik ki, de a kis súlyúaknak a 3,5%-át és a nagyon kis súlyúak 4,3%-át.

A szinguláris asszisztált rizikója reprodukcióval létrejött terhességekből származó, terminusban született újszülöttek a retardáltságra az átlagos népességbelinek több mint kétszerese és kisebb, de szignifikánsan fokozott a koraszülött kis súlyúak rizikója. Az asszisztált reprodukciós technológiával fogamzott, terminusban született szingulárisok kissé korábban (39,1 hét) jöttek világra, mint az átlagos népesség (39,5 hét).

Az asszisztált reprodukciós technológia használata a kis és nagyon kis súlyú újszülöttek aránytalan gyakoribbá válásához vezetett az Egyesült Államokban, részben az ikerterhességek, részben a szinguláris kis súlyúak megnövekedett előfordulása miatt.

*Jakovovits Antal dr.*



**Élveszülés haldokló férjből származó ondóval történt megtermékenyítés után.** Belker, A. M. és mtsai (250 East Liberty St. STE 602, Louisville, KY 40202, USA): *Fertil. Steril.* 2001, 76, 841-843.

A 27 éves férfit 1996. augusztus 29-én decorticált állapotban vitték kórházba, mivel motorbalesetet szenvedett. Három hónapja nősült, de 5 éve élt a feleségével. A feleség terhességét az év elején molaterhesség miatt megszakították. A feleség mindenképpen gyermeket kívánt a férjétől. A férj szüleinek és a kórház vezetésének engedélyével a haldokló férjtől a mellékheréből vett szövetből ondósejteket nyertek, amelyeket kellő előkészítés után centrifugáltak és 700 000/ml ondósejt-koncentrációt értek el. A műtét után az életet fenntartó műszereket a haldoklótól megvonták, és a halál röviddel később beállt.

A feleségtől előkészítés után 1999. május 11-én 8 petesejtet szívtak le és használtak intracytoplasmális spermiuminjekcióra. Három embrió fejlődött ki. Az özvegy kérésére egy blastocystát ültettek be, terhesség fogant, és 2000. február 9-én egészséges fiú született, a férj halála után 3 és fél évvel. A szerzők az asszonnyal 2000 novemberében beszéltek, boldog, hogy a férjétől gyermeke lehetett.

Jakovovits Antal dr.

**Az intracytoplasmális spermiuminjekció és in vitro fertilisatio utáni nagyobb fejlődési rendellenességek veszélye.** Hansen, M. és mtsai (Kurinczuk J.: Department of Epidemiology, 22-28 Princess Rd., W., Leicester LE1 6TP, Anglia): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 725-730.

A szerzők 301 intracytoplasmális spermiuminjekcióval, 837 standard in vitro fertilisatióval és 4000 természetesen fogant csecsemőt tanulmányoztak. Az asszisztált reprodukciós technológiával fogantak gyakrabban jöttek világra császármetézzel, a terminus előtt és kisebb súllyal. Amikor csak a szingulárisokat vették figyelembe, a császármetézzel és kis súllyal születettek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az in vitro fertilisatiós és intracytoplasmális spermiuminjekciós csoportban, mint a természetes fogamzás utániban.

Összességében 26 csecsemő fogamzott intracytoplasmális spermiuminjekcióval, 75 in vitro fertilisatióval és 168 természetes módon az egyéves korig kórisméztett nagyobb fejlődési rendellenességeket hordozók közül.

Minden csecsemőt figyelembe véve az asszisztált reprodukciós technológiával fogamzottak több mint kétszeresen hajlamosabbak az egyéves korig diagnosztizált nagyobb fejlődési rendellenességekre, mint a természetesen fogamzottak. A nagyobb defektusok mintegy  $\frac{2}{3}$ -át az élet első hetében és több mint 90%-át hathónapos korig kórismézték. A természetesen fogamzottak közül háromnak vese-defektusa, az intracytoplasmális spermiuminjekciósok közül kettőnek vese és kettőnek musculosceletalis defektusa, egy in vitro fertilisatiósnak musculosceletalis defektusa volt.

Ha a magzati abnormalitások miatt végzett interruptiókat is beszámítják, a nagyobb fejlődési rendellenességek a természetes fogamzások után 4,5%-ot, in vitro fertilisatio után 9,4%-ot és az intracytoplasmális spermiuminjekció után 8,6%-ot tesznek ki. Az in vitro fertilisatióval fogamzottak között (intracytoplasmális spermiuminjekció nélkül), szignifikánsan gyakoribb a cardiovascularis, urogenitalis és más defektus. Az asszisztált reprodukciós technológia lényegesen gyakrabban társul musculosceletalis és kromoszomális defektussal.

Az asszisztált reprodukciós technológiával fogamzottakban több, mint kétszer gyakoribbak az élet első évében felismert nagyobb fejlődési rendellenességek és gyakrabban többszörösek, mint a természetesen fogamzottakban. Gyanítható tényezők az infertilitás idősebb kora, az ovulatiót elősegítő és terhességet fenntartó gyógyszerek, az embriók fagyasztása és felolvasztása, a polyspermiás fertilisatio lehetősége és a petesejt késleltetett fertilisatiója.

Jakovovits Antal dr.

## Tüdőgyógyászat

**Malignus granularis sejtes tumor tüdő és pleura metastasisa.** Stiegler-Giec, R., Wittekind, Ch., Schütz, A. és mtsai (Robert Koch-Klinik Städtisches Klinikum „St. Georg“ – Nikolai Rumjanzew Str. 100.-04207, Leipzig Németország): *Dtsch. med. Wochenschr.* 2002, 127, 923-926.

A 4. életév után fellépő pleurális folyadékgyülemek zömmel cardialis, embolisatiós, tuberculotikus jellegűek, emellett gyakran rosszindulatú eredetűek. Utóbbi között első helyen a primer tüdőtumorkok szerepelnek. Extrathoracalis tumorok metastasisai is okozhatnak pleuraömlenyeket.

Eredményes terápiához pontos kórisme felállítása szükséges. Valamennyi diagnosztikus eljárást igénybe véve, beleértve a thoracoszkópiát is, az ilyen esetek több mint 95%-ában sikerül a diagnózist biztosítani. Ritka kórismek felállításra is lehetővé válik, ami ezáltal további terápiás eljárások tervezését teszi lehetővé.

A szerzők 72 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek kórtörténetéből artériás hypertonia, 2. típusú inzulindependens diabetes mellitus bal láb gangraenával és glaukoma volt ismert. 8 napja fellépő progrediáló dyspnoe és produktív köhögés miatt vették fel. Fizikális vizsgálattal a bal tüdő felett gyengült légzés volt hallható rövidült kopogtatási hanggal. A bal csipőcsont felett puha, el nem mozdítható, fájdalommentes 10 x 5 cm nagyságú tumort lehetett tapintani. Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérés nélkül voltak. Vérgázanalízis hypoxaemiát mutatott (PO<sub>2</sub>: 7,81 kPa, PCO<sub>2</sub>: 5,03 kPa). Mellkas-röntgenvizsgálattal és CT-vel a tüdő bilaterális göccs elváltozása volt látható, bal oldali pleuraömlennyel. Pleurapunctióval a borostyánkő színű exsudatumból nem sikerült tumorsejteket igazolni. Thoracoszkópia segítségével végzett próbaexcízió és a bal glutealis tumorból végzett excízió granularis sejtes tumor szöveti képét mutatta. Elsődlegesnek a glutealis tumor volt tekinthető. A beteg rossz állapota és a kiterjedt disszeminált forma miatt kuratív terápia nem volt kivitelezhető. Palliatív célzattal pleurodesist végeztek és a kórisme felállítása után 9 hónappal a beteg meghalt. A pleura és a primer tumor excíziója egy ritka granularis sejtes tumor hasonló szöveti képét adta, a CT-vel kimutatott bilaterális tüdőgöccs további kiterjedésre utaltak.

A lágyrésztumorkok 0,5%-át képezik a granularis sejtes tumorkok, amelyek leggyakrabban a fej-nyaki részeken, különösen a nyelvben fordulnak elő. Az esetek 8–10%-ában multilocularisan lépnek fel. Első leírójáról (1926-ban) *Abrikossoff-tumornak* nevezik. Intrathoracalis metastasis ritka, amely elsősorban alsó végtagokból terjed. Metastatizáló granularis sejtes tumorról először 1945-ben *Ravich és mtsai* írtak, azt követően 34 gyűjtött esetről történt közlés. A nő:férfi arány 2,9:1. Szöveti eredet nem teljesen tisztázott.

Az első leíró myogen eredetet tételezett fel, ehhez jöttek histiocyták, fibroblastok, Schwann-sejtek és nem differenciált mesenchymasejtek. Ebből a szinonimák bőséges tára adódik: magvassejtes myoblastoma, granularis neuroblastoma Feyrter, neurogen raktározó tumor, perineuralis raktározó tumor és myoblastoma.



Fanburg-Smith és mtsai 73 rosszindulatú atípusos és jóindulatú multicentrikus granularis sejtes tumorban szenvedő beteg átvizsgálása után a malignus granularis sejtes tumor kimondásához az alábbi felsorolt kritériumok közül legalább 3-at tartott szükségesnek: necrosis; orsószzerű sejtforma; vesicularis sejtmagok nagy nucleolusokkal; több mint két mytosis/10 nagy látótér; magas mag-plazma arány és sejtleomorphia.

A szerzők esetében 3 kritérium teljesült: az orsószű sejtforma, mag irányába tolódott mag-plazma arány és a vesicularis sejtmagok prominens nucleolusokkal. A metastasis jelenléte bizonyító erejű a hasonló szöveti kép a glutealis tumorban és a pleura parietalis és visceralis lemezében, valamint a CT-vel felismert multiplex kerek pulmonalis góccok.

Ennek a ritka, de differenciáldiagnózisban megfontolásra érdemes tumornak a prognóza a lokális recidivakészség, a magas metastaticus hajlam miatt kedvezőtlen.

*Prugberger Emil dr.*

**Bronchialis artéria embolisatiója felnőtt, cystás fibrosisban (CF) szenvedő betegek nem masszív haemoptoejának kezelésében.** Antonelli, M. és mtsai (Istituto di Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Viale Regina Elena 234, 00161 Rome, Olaszország): Chest, 2002, 121, 796-801.

A cystás fibrosis (CF) fehér emberek között a leggyakoribb genetikai eredetű betegség. A túlélés esélyeit modern diagnosztikus és terápiás lehetőségek és a tüdőtranszplantáció az elmúlt évtizedben jelentősen javította, de a CF-ben szenvedő betegek még ma is a légzési elégtelenség végstadiumában halnak meg. A késői gyógyeredmény elsősorban a betegség szövődéséig függ.

Irodalmi adatok szerint a betegség folyamán életveszélyes haemoptoe az esetek 5–61%-ában fordul elő, és a vérzés az esetek többségében a megvastagodott arteria bronchialisokból ered, de a szisztémás (nem bronchialis) vérzésforrás sem ritka. A vérzésben az erek állapotán kívül a krónikus gyulladás, a malabsorptio következtében kialakuló K-vitamin-hiány és a gyakori antibiotikumhasználat miatt létrejött alvadási zavar játszik szerepet. A CF-ben szenvedő betegek nem masszív haemoptoeja esetén általában konzervatív kezelést javasolnak, de sebészeti terápia, továbbá a bronchialis artéria embolisatiójának (BAE) alkalmazása is szóba jön. Az aktuális terápia

megválasztása a vérzés súlyosságától, illetve egyéb körülményektől függ. Kezeléssel általában sikerül a vérzést megszüntetni/mérsékelni, a hosszú távú túlélés azonban nem változik.

A szerzők retrospektív módon vizsgálták a korán elvégzett BAE szerepét CF-s betegek (8 korai BAE-val, 8 konzervatív módon kezelt) nem masszív haemoptoejának klinikai lefolyásában és életminőségének alakulásában. A hároméves dokumentáció tanulmányozása alapján megállapítják, hogy a BAE-val kezelték között szignifikánsan ritkább az ismétlődő haemoptoe, valamint az exacerbatiók száma. A légzésfunkciós értékek mindkét csoportban folyamatosan romlottak. A BAE-val kezelték életminősége jobb volt, mint a csak konzervatív terápiában részesülőké. Mellékhatást nem észleltek.

Megállapítják, hogy a BAE alkalmas a CF-ben szenvedő felnőtt betegek nem masszív haemoptoejának kezelésére. Megfigyelték, hogy a BAE elvégzése előtt orvos-beteg megbeszélés jelentősen javítja a betegek későbbi compliance-ét. Eredményeiket további, nagyobb beteganyagban végzett prospektív vizsgálattal kell megerősíteni.

*Károlyi Alice dr.*

**A bronchialis artéria embolisatiója (54 beteggel szerzett tapasztalatok).** Swanson, K. L. és mtsai (Mayo Medical Center, East-18, Mayo Building, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA): Chest, 2002, 121, 789-795.

A kezeletlen masszív haemoptoe mortalitása több mint 50%. Ezért jelentős, vagy életet veszélyeztető haemoptoe esetén mielőbb meg kell állapítani a vérzés helyét, és meg kell kezdeni a kezelést. A vérzés helyének megállapításában a mellkas-röntgenvizsgálat és CT mellett a bronchoszkópia a legfontosabb vizsgálat, amely a haemoptoe eredetének megállapítása mellett esetleg annak megszüntetésére is alkalmas. Ha a bronchoszkópos kezelés nem lehetséges, a bronchialis artéria terápiás embolisatiójával lehet a vérzést megállítani. A bronchialis artéria embolisatiója (BAE) elvégzése előtt a teljes pulmonalis angiográfiát kell végezni.

A szerzők a Mayo Klinikán 1981–2000 között végzett 54 bronchialis angiográfiával és BAE-val szerzett tapasztalataikat összegezik. A vizsgálat és a kezelés indikációja 1 kivétellel haemoptoe volt. A vérkőpés oka bronchiectasia és pulmonalis hypertensio (9–9), malignus betegség és mycetoma

(7–7), egyéb ok (14) volt. 8 beteg esetében a vérzés okát nem sikerült megállapítani. Bronchoszkópiát 49 betegnél végeztek, és 32 alkalommal megállapították, hogy melyik lebenyből, ötször, hogy melyik oldalról ered a vérzés, 12 esetben azonban a haemoptoe helyét hörgőtükörözéssel nem tudták meghatározni. A bronchialis arteriográfia a következő vérzésforrásokat tárta fel: hypervascularisatio (45), bronchialis artéria hipertrofia (17), hypervascularisatio shunttel (15), szövetszaporulat (8), kóros ér (7), illetve a kontrasztanyag az érből kilépett 1 esetben. 54 betegnél kísérték meg a BAE-t végezni és 51-nél sikerült a terápiás embolisatiót befejezni. A kezelés után 46 beteget (85%) kontrolláltak. A haemoptoe 5 esetben 30 napon belül, 8 betegnél 1 hónap után ismétlődött. Szövődeményt 2 esetben (intima alatti dissectio, arteria bronchialis perforáció és az emboliatormerek aortába kerülését 1–1 alkalommal) észlelték.

Eredményeiket az irodalmi adatokkal összehasonlítva megállapítják, hogy a BAE alkalmas az akut és a krónikus haemoptoe kezelésére. Az embolisatiót akkor is el kell végezni, ha a vérzés az angiográfia szerint nem a bronchialis artériás rendszerből ered. Fontos továbbá az alaptergység kezelése, mert így a vascularisatio és a kollaterálisok kialakulása csökkenthető. A BAE előnye még, hogy alkalmazásával inoperábilis betegek haemoptoeja is kezelhető, továbbá hogy alkalmazásával időt lehet nyerni a sebészeti beavatkozásig. További vizsgálatokkal kell tisztázni, hogy az embolisatiohoz használt anyagok közül melyiknek van a legkevesebb mellékhatása, illetve melyik alkalmazása eseté a legritkább a vérzés ismétlődése.

*Károlyi Alice dr.*

## Véralvadás, thrombosis

**Az akut pulmonalis embolia (PE) becült incidenciája egy általános kórházban.** Stein, P. D. és mtsai (St. Josef Mercy-Oakland, 44555 Woodward Ave, Suite 107, Pontiac, MI 48341-2985, USA): Chest, 2002, 121, 802-805.

A pulmonalis angiográfia és a ventilációs/perfúziós (V/P) szcintigráfia előtti időkben a PE klinikai alapon meghatározott, gyakran boncolási lelettel is alátámasztott incidenciája 0,2% volt. Napjainkban, az új diagnosztikus lehetőségek birtokában két nagy centrum közlése szerint a PE incidenciája 0,27, illetve 0,40%. A különbség felte-



hetően abból adódik, hogy a V/P scan milyen valószínűségi szintjeit tekintik az incidencia számításnál PE-nak.

A szerzők célja annak megállapítása volt, hogy az akut PE incidenciája azonos-e a nagy centrumokban, illetve a kisebb, általános kórházakban. A téma vizsgálatához az adatbázisból kikeresették valamennyi PE diagnózissal kiírt beteg dokumentációját. A PE kórismét bizonyítottnak tekintették, ha a V/Q scan nagy valószínűséggel emboliára jellemző képet mutatott (a közepes és kis valószínűségű eseteket csak akkor sorolták ide, ha vénás kompressziós UH thrombosisra utalt, és a klinikum is egyezett), továbbá pozitív pulmonalis angiográfia, szövettani (boncolás, biopszia) lelet és kontrasztanyag spirál-CT lelete alapján. Mivel hasonló vizsgálatok esetén a hiányos/téves besorolás lehetősége komoly probléma, az adatbázisból kiindulva megvizsgálták valamennyi olyan beteg dokumentációját, akiknél az ápolás ideje alatt V/P scan, pulmonalis angiográfia, vagy boncolás történt.

A vizsgált periódus alatt 95 (0,27%) PE-s beteget találtak. A diagnózis alapja pulmonalis angiográfia (14), pozitív kontrasztanyag spirál-CT (1), nagy valószínűséggel pozitív V/P scan (56), pozitív vénás kompressziós UH + klinikai PE gyanú (18), tudóbiopszia (1) voltak. PE 20 éves kor alatt nem fordult elő. Az incidenciát 20–59 éves kor között nőtt, majd fokozatosan csökkent, és férfiak és nők között gyakorlatilag azonos volt (0,27–0,28%). Fehérek és afroamerikaiak között a PE gyakorisága nem különbözött. Az anyagban természetesen nem szerepelnek a mélyvénás thrombosis esetén előforduló ún. „néma” emboliák, amelyek gyakorisága irodalmi adatok szerint 38–50% is lehet.

Megállapítják, hogy annak ellenére, hogy a PE kórismét alátámasztó vizsgálatokat kompressziós vénás UH-vizsgálattal kiegészítették, a PE gyakorisága az általános kórházban a nagy egyetemi centrumokban észleltnek megfelelő.

Károlyi Alice dr.

**Szükséges-e egy recidiváló thromboemboliás folyamatot fiatal nő esetében élethosszig acenocoumarral kezelni?** Pabinger, I. (Klinische Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für innere Medizin I., Wien, Ausztria): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1401-1402.

A felvetett probléma nem új, de változatlanul aktuális, mivel a gyakorlatban szembe kell vele nézni.

A 29 éves nőbetegnek többször volt lábain spontán phlebothrombosisa, amit dohányzás és anticoncipiensok abúzusára vezetett vissza. Emiatt hat hónapja Marcumart szed. Bal oldali hypaesthesia miatt 1996, és 1998-ban került intézetbe, ahol a jobb art. cerebri post. területén friss ischaemiás, ill. emboliás infarktus derült ki a gyrus praecentralisban. Többszöri angiológiai vizsgálati paraméter negatívnak bizonyult (koponya-TCD, MRT, liquor). Phlebographia alkalmával sem derült ki újabb thrombosis. Ismétlődő vasculitis paraméterek vizsgálata hasonlóan negatív eredménnyel zárult (S protein és C, APC-rezisztencia, a cardiolipid-antitestek). Kérdés, hogy szükséges-e a beteget élethosszig Marcumarral kezelni? A beteg egyébként aktívan sportol, és a tartós anticoagulans terápia ezt a tevékenységét felfüggesztené. Kérdés, hogy jelenlegi állapotá-

ban kezelhető-e napi 300 mg acetilszalicilsavval?

A beteg részletes vizsgálata sem derítette ki az embolia forrását. Mivel hasonló esetekben nem lehet irodalmi adatokra támaszkodni, szükségesnek látszik egységes álláspont kialakítása. Amennyiben thrombosisra hajlamosító faktort sikerült volna kideríteni, pl. lupust vagy emelkedett cardiolipid-ellenes antitesteket, kétségtelenül fennállana az élethosszig tartó alvadásgátló terápia. Éppen ezért javasolni kell a betegnek a terápia eddigi formáját. A szerző nem tartja elégségesnek az aspirint, ami biztosan akadályozná újabb emboliás események keletkezését. A problémát tulajdonképpen az okozza, hogy a beteg sportol, és a kézilabdázásnál elkerülhetetlen az ütközéseknél keletkező lágyrészt- de fejsérülés is, aminek intracerebrális vérzés lehet a következménye. Éppen ezért nem tanácsos a sportolást folytatni és a beteget élethosszig kell kezelni az eddigi gyakorlatnak megfelelően.

[Ref.: Saját gyakorlatunkban minden tartós anticoagulanskezelésben részesülő beteget egy füzetelt láttunk el, ami az indikációkat, javaslatokat tartalmazza a beteg és a kezelőorvos részére; sérülés veszélyével járó bármilyen tevékenység, így sportolás nem végezhető, amiről nemcsak a beteget, hanem a sportorvost is tájékoztatni kell. Masszázs sem ajánlatos, mert izomközi vérzéseket okozhat. Sportintézmények vezetőinek nemcsak joga, hanem kötelessége ennek az ellenőrzése. Kérdés, hogy élnek-e jogukkal? Lehetőséget kell viszont a betegnek biztosítani, hogy olyan sportágat válasszon, ahol sérülésnek nincs kitéve, és az intracerebrális vérzés rizikója hasonló a mindennapos esetekéhez. Még ilyen esetekben is gyakori ellenőrzés szükséges.]

Bán András dr.

## HÍREK

### Meghívó

**Paul Völgyesi: Élőbiológia** (A funkció előzi meg a szerkezetet és nem fordítva) című 2 napos előadása: világos, logikus, egyszerű diagnózis- és kezelésmegállapítás a kínai s egyéb holisztikus medicinában.

(Akkreditált továbbképzés)

Időpont: 2003. május 17–18. (10<sup>00</sup>–17<sup>00</sup>)

Bővebb felvilágosítás: Völgyesi Beáta tel: (06-30) 355-6821

www.szakember.hu/elobiologia

**A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórházának Tudományos Bizottsága** tudományos előadást rendez 2003. április 24-én 14 órai kezdettel a Kórház Auditoriumában.

Téma: Klinikopatológia

Üléselnök: Dr. Bodó Miklós

Az Orvosi Hetilap CXXXII. sorozatára 4 helyes megfejtés érkezett, a szerencse Tóth-Harsányi István dr.-nak (6456 Madaras Dózsa György u. 15.) kedvezett. Gratulálunk!

**A Szent Margit Kórház** felajánlja megvételre TROPHY N 300 ST (gyártási év: 1989. 01. 01.) röntgen ernyőszűrő berendezését.

Érdeklődni lehet **Gazdagné Szarka Róza** Műszergazdálkodási csoportvezetőnél, tel: 250-2420/322 mellék.

### Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 2003. 144. évfolyamának, 9. számának 447. oldalán megjelent OH-QUIZ CXXXI. sorozat megfejtésének ismertetésébe, sajnálatos módon hiba csúszott.

A sorozat 8. kérdésének helyes megoldása: **D**, a pangásos szívelgtelenség nem jellemző Wegener-granulomatosisra.

A 10. kérdés helyes válasza: **B**, a Weber-Christian-betegség nem jár gyakran gyors progresszióval.

A sorozatra 3 helyes megfejtés érkezett.

A szerencse ezúttal **Gréci Katalin dr.**-nak (6334 Géderlak, Kossuth u. 89.) kedvezett. Gratulálunk!

A hibáért Olvasóink szíves elnézését kérjük!

Szerkesztőség



# PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

## Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet

- Kémiai-biztonsági Osztályára,
  - Környezetegészségügyi Osztályára,
  - Munkaegészségügyi Osztályára,
  - Táplálkozásegészségügyi Osztályára,
- osztályvezetői feladatkör ellátására köz-tisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással.

### Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi, higiénikus orvosi vagy fogorvosi szak-képzettség és szakorvosi képesítés,
- közegészségügyi-járványügyi szak-vizsga,
- legalább 2 éves vezetői gyakorlat.

### Előnyt jelent:

- kémiai-biztonsági területen szerzett jártasság, gyakorlat,
- környezetegészségügyi területen szerzett jártasság, gyakorlat,
- munkaegészségügyi területen szerzett jártasság, gyakorlat,
- táplálkozásegészségügyi területen szerzett jártasság, gyakorlat,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

### A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2003. május 9.

Elbírálás a jelentkezési határidőt követő 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára kérjük megküldeni (1097 Budapest, Gyáli út 2-6.)

## Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet Belgyógyászati Osztályára 2 fő belgyógyász szakorvos részére.

### Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,

- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

### Csatolandó:

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

### Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

## Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet Belgyógyászati Osztályára gastroenterológus-belgyógyász szakorvos részére.

A szakorvos feladata a belgyógyászati osztályon történő munkavégzés mellett a járóbeteg gastroenterológiai szakrendelés ellátása is.

### Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

### Csatolandó:

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

### Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

## Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet Rehabilitációs Osztály Kardiológiai Részlegén kardiológus szakorvos részére.

### Pályázati feltételek:

- orvos diploma,

- magyar állampolgárság,  
- MOK tagság igazolása,  
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

### Csatolandó:

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

### Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

## Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet Rehabilitációs Osztályára neurológus szakorvos részére.

### Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

### Csatolandó:

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

### Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főorvostól [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

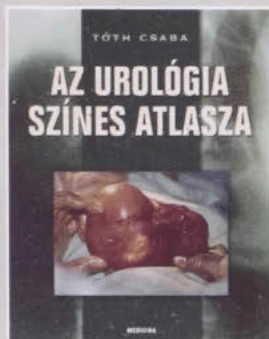
## A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Stroke Centrumként is működő,

nemzetközi gyógyszervizsgálatokban résztvevő Neurológiai Osztályára állást hirdet neurológus szakorvos, stroke érdeklődésű belgyógyász szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos (rezidens) számára. Jelentkezni lehet:

Dr. Marcell Mihály mb. főigazgatónál  
[2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.,  
tel: (06-28) 506-800]



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



**Tóth Csaba:**  
**Az urológia színes atlasza**

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

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

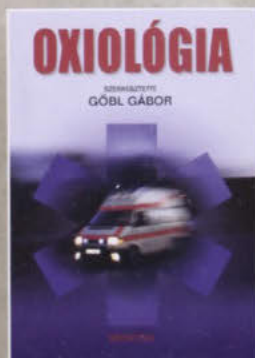
**Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum**  
**Cecil: A belgyógyászat lényege**  
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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

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

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



**Oxiológia**  
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

E-mail: medkiado@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**<sup>®</sup>  
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

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 17. szám

2003. április 27.

560 Ft

A  $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-izobutil-izonitril- és  $^{99m}\text{Tc}$ -metilén-difoszfónát-szcintimammográfiák  
diagnosztikus értéke az emlőtumorok preoperatív vizsgálatában ..... 787

## ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Újabb megfigyelések a korrelációs dermatológiában ..... 793

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Nyitott szívű műtétek követő veseelégtelenség és rizikótényezői ..... 799

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Mini-Cog: a mentális hanyatlás „ultrarövid” és egyszerű szűrésének lehetősége ..... 803

## A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Akut porphyriák a differenciáldiagnosztikában ..... 811

## HORUS

Forradalom és sorstragédia a szülészet történetében, Semmelweis élete  
és munkássága mai szemmel ..... 819

## IN MEMORIAM

Bíró Imre (1905–2000) ..... 821

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

..... 823

## HÍREK

..... 831



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



# 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.

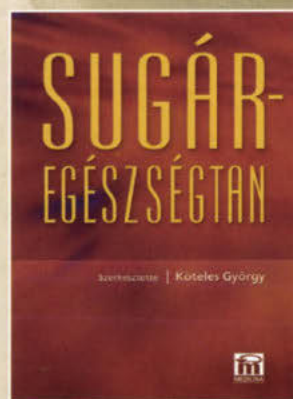
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

### 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



# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 17. szám – 2003. április 27.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by  
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,  
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,  
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., 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 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. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),  
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),  
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),  
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),  
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.  
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,  
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon  
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú  
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 18000,- Ft, fél évre 10000,- Ft,  
negyedévre 6000,- Ft.  
Egyes szám ára 560,- Ft.

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





# ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 17. szám – 2003. április 27.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

# HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

April 27., 2003. Volume 144. No. 17.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A  $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-izobutil-izonitril- és  $^{99m}\text{Tc}$ -metilén-  
difoszfónát-szcintimammográfiák diagnosztikus  
értéke az emlőtumorok preoperatív vizsgálatában  
Schmidt Erzsébet dr., Kett Károly dr., Anga Béla dr.,  
Bódis József dr., Zámbó Katalin dr. 787

## ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Újabb megfigyelések a korrelációs dermatológiában  
Török László dr. 793

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Nyitott szívű műtétet követő veseelégtelenség  
és rizikótényezők  
Feiler Erzsébet dr., Gombocz Károly dr.,  
Wrana Győző dr., Varró Margit dr.,  
Boronyák Ágnes dr., Alotti Nasri dr. 799

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Mini-Cog: a mentális hanyatlás „ultrarövid”  
és egyszerű szűrésének lehetősége  
Tariska Péter dr., Paksy András dr. 803

## A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Akut porphyriák a differenciáldiagnosztikában  
Tasnádi Gyöngyi dr., Bor Márta dr.,  
Pusztai Ágnes dr., Székely Edit 811

## HORUS

Forradalom és sorstragédia a szülészet történetében,  
Simmelweis élete és munkássága mai szemmel  
Schmidt Péter dr. 819

## IN MEMORIAM

Bíró Imre (1905–2000)  
Salacz György dr. 821

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

HÍREK 831

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

832

The diagnostic value of  $^{99m}\text{Tc}$ -  
methoxyisobutylisonitril and  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene  
diphosphonate scintimammography in the  
preoperative examination of breast cancer  
Schmidt, E., Kett, K., Anga, B., Bódis, J., Zámbó, K. 787

## REVIEW ARTICLES

Recent developments in the diagnostics of skin  
symptoms occurring in internal diseases  
Török, L. 793

## CLINICAL STUDIES

Postoperative renal failure and its risk factors  
following open heart surgery  
Feiler, E., Gombocz, K., Wrana, Gy., Varró, M.,  
Boronyák, Á., Alotti, N. 799

## ORIGINAL ARTICLES

Mini-Cog: a simple method for very brief  
screening of mental decline  
Tariska, P., Paksy, A. 803

## QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

Acute porphyrias in differential diagnosis  
Tasnádi, Gy., Bor, M., Pusztai, Á., Székely, E. 811

## HORUS

Revolution and tragedy in the history of gynecology.  
The life and activity of Semmelweis from  
the point of view of our days  
Schmidt, P. 819

## IN MEMORIAM

Imre Bíró (1905–2000)  
Salacz, Gy. 821

## FROM THE LITERATURE

NEWS 831

## NEWS

832



# A $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-izobutil-izonitril- és $^{99m}\text{Tc}$ -metilén-difoszfónát-szcintimammográfiák diagnosztikus értéke az emlőtumorok preoperatív vizsgálatában

Schmidt Erzsébet dr.<sup>1</sup>, Kett Károly dr.<sup>2</sup>, Anga Béla dr.<sup>3</sup>, Bódis József dr.<sup>4</sup> és Zámbo Katalin dr.<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Központi Klinikai Radioizotóp Laboratórium (intézetvezető: Zámbo Katalin dr.)<sup>1</sup>

III. sz. Sebészeti Tanszék (intézetvezető: Kollár Lajos dr.)<sup>2</sup>

Baranya Megyei Kórház Patológiai Osztály, Pécs (osztályvezető főorvos: Hegedűs Géza dr.)<sup>3</sup>

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Bódis József dr.)<sup>4</sup>

**Cél:** A  $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-izobutil-izonitril ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) és  $^{99m}\text{Tc}$  metilén-difoszfónáttal ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) végzett szcintigráfiák eredményének összehasonlítása és diagnosztikus értékének megállapítása mammatumoros betegek preoperatív vizsgálatában. **Betegek és módszer:** A szerzők 105 beteg preoperatív vizsgálatát végezték el. A radiofarmakon beadását követően  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetében 10 perccel,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetében 2 órával mellkasi SPECT-felvételeket készítettek. Minden beteg esetében műtét és ezt követően szövettani vizsgálat történt. **Eredmények:** A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintigráfia szenzitivitásában (87%) jobbnak bizonyult a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintigráfiához (81%) képest, és hasonlóak az eredmények specificitás és validitás tekintetében is:  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI alkalmazásakor mindkét érték 88% volt, míg  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetében a specificitás 77%-nak, a validitás 79%-nak bizonyult. **Következtetések:** A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-vel végzett SPECT-vizsgálatot a szerzők nagyon hasznosnak tartják az emlőtumor preoperatív diagnosztikájában.

**Kulcsszavak:** emlőtumor,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfia, differenciáldiagnosztika

**The diagnostic value of  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitril and  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate scintimammography in the preoperative examination of breast cancer.** **Aim:** To compare and establish the value of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (methoxyisobutylisonitrile) and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (methylene diphosphonate) scintigraphy in patients with suspicion of breast cancer. **Patients and methods:** The study included 105 patients. All patients were evaluated before surgery by  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy. Thoracic SPECT study (Multi-spect II, Siemens) was performed 10 min. after i.v. injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and 2 hours after i.v. injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Final diagnosis was achieved after operation by histology. **Results:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy showed a better sensitivity (87%) than the  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy (81%) and the results are similar in specificity and validity, too. **Conclusions:** The results suggest that  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy is a useful method in the preoperative diagnosis of patients with suspicion of breast cancer.

**Key words:** breast cancer,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintimammography, differential diagnosis

Az emlődaganatok incidenciája évről évre emelkedik, és ez az egyik leggyakoribb női daganatos halálok. Ferrero és mtsa által közölt epidemiológiai felmérés szerint 1980-ban világviszonylatban a nők daganatos megbetegedésének 18%-a volt emlőtumor, melynek incidenciája kimutatásai szerint évi 1,5%-os növekedést mutat (11). 1995-ös WHO adatokat felhasználva Bray és mtsai európai viszonylatban az emlődaganatokat ugyancsak a leggyakrabban előforduló női daganatos megbetegedésként (26%) és a leggyakoribb vezető haláloki tényezőként (17%) említik (4). Az emlőrákos halálozás alapján Magyarország a kedvezőtlenebb helyzetű országok közé tartozik Európában. Az utolsó néhány évben azonban nemcsak Európában, hanem Magyarországon is stagnálás észlelhető az évenkénti halálesetek számában, ami Havasi és mtsai szerint többek között első-

sorban a korai diagnózisnak és szervezett szűrővizsgálatoknak köszönhető (12).

Az emlődaganatok műtėti és posztoperatív terápiájában meghatározó szerepet játszik a korrekt preoperatív diagnosztika. Ideális vizsgálóeljárás nincs, mindegyik módszernek vannak előnyei és hátrányai. Ell átfogó áttekintést ad a diagnosztikus lehetőségekről (9). A fizikális vizsgálat mellett alapvetően fontos szerepet tulajdonít a mammográfiának és az ultrahangvizsgálatnak. Viszonylag ritkán kerül sor MR-vizsgálatra és izotópdiaosztikai módszerek alkalmazására, melyek valódi szerepének és jelentőségének megállapítása még további vizsgálatokat igényel.

A radiofarmakonok tumorokban való dúsulása széles körben vizsgált probléma, amivel kapcsolatban még számos megválaszolandó kérdés van. A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI és MDP emlőtumorokban való aspecifikus dúsulása ismert tény. Munkánk célja a két módszer diagnosztikus értékének, hasznosságának megállapítása, összehasonlítása volt mammatumoros betegek preoperatív vizsgálatában.

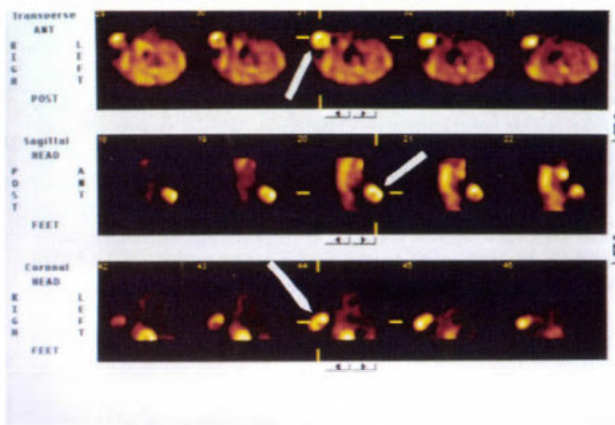
**Rövidítések:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI =  $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-izobutil-izonitril;  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP =  $^{99m}\text{Tc}$ -metilén-difoszfát



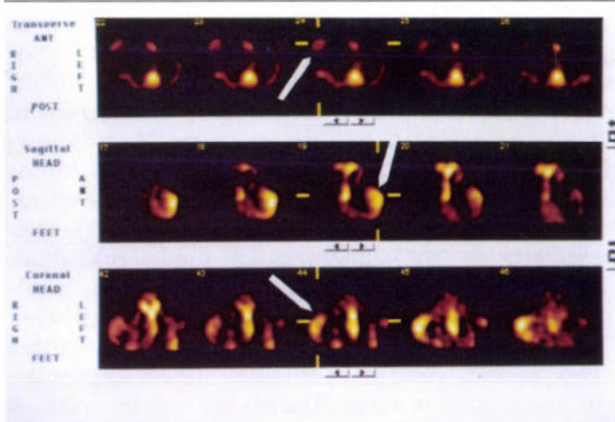
## Betegek és módszer

105 beteg (103 nő és 2 férfi) preoperatív vizsgálatát végeztük el, akiknél a fizikális vizsgálat és/vagy mammográfiás vizsgálat alapján malignus emlőtumor merült fel. Átlagos életkoruk 57 év, a szélső értékek 28 és 75 év. Két betegnek kétoldali emlőtumora volt. A műtétet megelőzően  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintigráfia minden betegnél készült, míg  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintigráfiára 98 esetben került sor. A radiofarmakon beadása mindkét módszernél iv. történt, a tumorról ellentétes oldali, lehetőség szerint cubitalis vénába, a beadott radioaktivitás 740 MBq volt. A beadást követően  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetében 10 perccel,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetében 2 órával mellkasi SPECT-felvételt (rétegfelvételt) készítettünk (Multispect II, Siemens), 2 detektor aktiválásával, nagy felbontású (ultra high resolution) kollimátor alkalmazásával, 180°-os körülfordulással, 32 lépéssel, lépésként 30 s-os idő-előválasztással.

A felvételeken vizsgáltuk egyrészt a radiofarmakonok tumorokban való dúsulását,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetén a dúsulás intenzitását, másrészt az axillaris régiók többletaktivitását.



1. ábra: Intenzív  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás a jobb oldali emlő lateralis felében elhelyezkedő tumorban (a tumorbeli dúsulást a transzverzális, szagittális és koronális metszeteken egy-egy nyíl jelzi)



2. ábra: Intenzív  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás a jobb oldali emlő lateralis felében elhelyezkedő tumorban (a tumorbeli dúsulást a transzverzális, szagittális és koronális metszeteken egy-egy nyíl jelzi)

A tumor dúsulások intenzitása alapján 4 csoportot különítettünk el:

1. csoport: tumorok, ahol nem látszott többletaktivitás,
2. csoport: a háttéraktivitástól elkülöníthető, de igen kis intenzitású dúsulások,
3. csoport: intenzívebb dúsulások, melyek intenzitása nem éri el a szívet,
4. csoport: a szív intenzitását elérő vagy azt meghaladó többletaktivitások.

A végső diagnózist minden esetben a szövettani vizsgálat adta (1. és 2. ábra).

## Eredmények

A 105 vizsgált betegnél a szövettani feldolgozás 92 esetben igazolt malignus tumort. Ezek zöme ductalis carcinoma ( $n = 79$ ) volt, lényegesen alacsonyabb számban fordul elő lobularis ( $n = 7$ ) és tubularis carcinoma ( $n = 3$ ), és 1–1 esetben igazolódott medullaris és mucinosus carcinoma, ill. sarcoma phylloides. 64 esetben, azaz a mindkét módszerrel megvizsgált tumorok 73%-ában mindkét radiofarmakon halmozódást mutatott a malignus tumorszövetben (1. táblázat). A tumor 15 esetben bizonyult benignusnak; 8 esetben mastopathia, 6 esetben fibroadenoma és egy esetben intraductalis papilloma volt a szövettani lelet. Mastopathiánál 4, fibroadenománál 2 esetben dúsult a MIBI, és lényegében hasonlóak az arányok az MDP vonatkozásában is (2. táblázat). A benignus és

1. táblázat: Malignus emlőtumorok megoszlása szövettani diagnózis,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás szerint ( $n = 92$ )

Szövettani diagnózis	Esetszám	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás a tumorban	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás a tumorban
Cc. ductale	79	71	61*
Cc. lobulare	7	6	6
Cc. tubulare	3	1	1
Cc. medullare	1	1	1
Cc. mucinosum	1	–	1
Sarcoma phylloides	1	1	1

64 esetben (73%) mindkét radiofarmakon halmozódást mutatott a malignus tumorszövetben.

\* 4 betegnél nem készült preop. vizsgálat

2. táblázat: Benignus emlőtumorok megoszlása szövettani diagnózis,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás szerint ( $n = 15$ )

Szövettani diagnózis	Esetszám	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás a tumorban	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás a tumorban
Mastopathia	8	4	3*
Fibroadenoma	6	2	2**
Papilloma intraduct.	1	–	(nem készült preop. vizsgálat)

A benignus tumorokban észlelhető dúsuláson túl MIBI-nél 8 esetben, MDP-nél 19 esetben volt kimutatható többletaktivitás az ellenoldali nem tumoros emlőben is.

\* 1 betegnél nem készült preop. vizsgálat

\*\* 1 betegnél nem készült preop. vizsgálat



malignus tumorokon túlmenően MIBI-nél 8, MDP-nél 19 esetben volt kimutatható többletaktivitás az ellenoldali, nem tumoros emlőben is. Ezekben az esetekben a többletaktivitás kis intenzitású volt, és az ismételt elvégzett mammográfia és az emlő UH-vizsgálata mastopathiára utaló képet mutatott. Említést érdemel ugyanakkor, hogy az egyik kétoldali emlőtumoros betegnél az ellenoldali tumorra a szcintimammográfiák hívták fel a figyelmet.

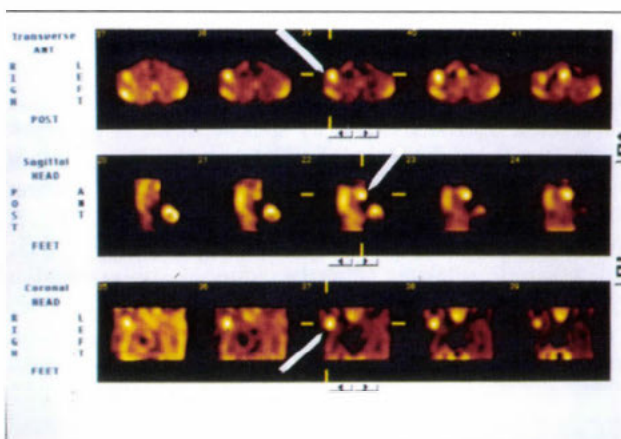
A szövettani eredményekkel összehasonlítva a szenzitivitás 87, a specificitás és validitás (valódi pozitív + valódi negatív esetek/összes eset) 88%-nak bizonyult MIBI alkalmazásakor. MDP esetében mindhárom mutató vonatkozásában alacsonyabb értékeket kaptunk: a szenzitivitás 81%, a specificitás 77, a validitás 79% volt (3. táblázat).

**3. táblázat:** A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfia szenzitivitása, specificitása és validitása az emlőtumorok diagnózisában

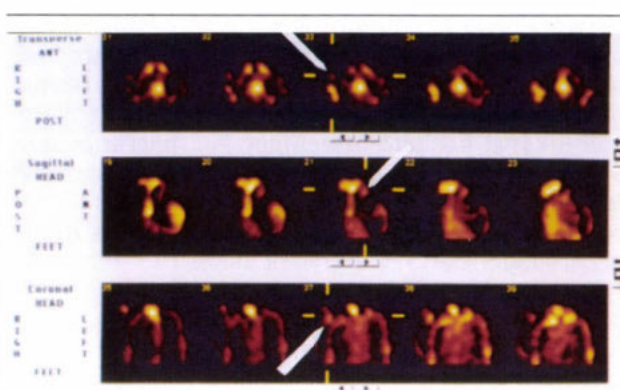
	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI %	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP %
Szenzitivitás	87	81
Specificitás	88	77
Validitás	88	79

Kevésbé egyértelműek az eredmények az axillaris nyirokcsomók kimutatásában. A 35 szövettanilag igazolt nyirokcsomó-metastasisből mindössze 18 (51%) mutatott  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulást, és csupán 2-ben (6%) látszott MDP dúsulás. Ugyanakkor MIBI-nél 9, MDP-nél 1 esetben látszott axillaris dúsulás úgy, hogy azt a szövettan nem támasztotta alá (3. és 4. ábra).

A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás intenzitása alapján négy csoportba sorolt tumoroknál, a szövettani leletben meghatározott legnagyobb átmérőt figyelembe véve, ductalis carcinoma esetében a tumor mérete és a dúsulás intenzitása között pozitív korreláció tapasztalható. Átlagszámításra csak a nagy esetszámú ductalis carcinoma esetében volt mód. Míg a MIBI dúsí-



**3. ábra:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás a jobb oldali axillaris régió metastaticus nyirokcsomójában (a metastaticus nyirokcsomóban a dúsulást a transzverzális, szagittális és koronális metszeten egy-egy nyíl jelzi)



**4. ábra:**  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dúsulás a jobb oldali axillaris régió metastaticus nyirokcsomójában (a metastaticus nyirokcsomóban a dúsulást a transzverzális, szagittális és koronális metszeten egy-egy nyíl jelzi)

tást nem mutató esetekben az átlagos tumorméret 8,4 mm, addig a nagy intenzitású, szívénél is nagyobb aktivitású tumoroknál ez 25,3 mm. A többi szövettani típusnál az alacsony esetszám miatt átlagszámításnak nem volt értelme, ha azonban a lobaris carcinomát nézzük, hasonló a tendencia (4. táblázat).

Nem hagyható azonban figyelmen kívül, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulást nem mutató tumorok között is van 60 mm-es, ugyanakkor a nagy intenzitással dúsító tumorok között is van 8 mm-es, a szórás tehát nagy.

**4. táblázat:** Malignus emlőtumorok csoportosítása a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsulás intenzitása alapján

	Nincs dúsulás (mm)	+ (mm)	++ (mm)	+++ (mm)
Cc. duct. átlag	8,4 ± 3,4	12,8 ± 6,9	19,1 ± 9,9	25,3 ± 10,1
szélső értékek	5 és 15	3 és 30	4 és 50	8 és 40
Cc. lob.	12	12 15 6	10 30	50
Cc. tub.	5 25	10		
Cc. med.				55
Cc. muc.	60			
Sarc. phyll.				60

## Megbeszélés

Az emlődagatok szűrővizsgálatában, korai diagnosztizálásában a fizikális vizsgálat mellett a röntgenmammográfia és az UH-vizsgálat játszik meghatározó szerepet. Ell áttekintést ad a diagnosztikus módszerekről, különös tekintettel az izotópdiaosztika kínálta lehetőségekről (9). A  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP a csontrendszer, a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI elsősorban a szív vizsgálatára alkalmazott radiofarmakon. Mindkettő aspecifikusan dúsul különböző daganatfélésekben, így



többek között emlőtumorokban is. A dúsulás intenzitása  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetén, mint ahogy ezt eredményeink is jelzik, függ a tumor méretétől, a tumor mérete mellett azonban invazivitásával, malignitásának fokával hozható összefüggésbe. *Ambrus és mtsai* a malignitás foka és a daganatok  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI felvétele között pozitív korrelációt mutattak ki (1), míg *Scopinaro és mtsai* szoros összefüggést találtak a tumor neoangiogenesisével, melynek alapján a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiát a tumor invazivitásának preoperatív megítélésében hasznos segítségnek tartják (27). Hasonló tapasztalatokról számolnak be *Schillaci és mtsai* is (25), és saját eredményeink szerint is a dúsulás intenzitása, a tumor mérete és az érátmetzetek egységnyi felületre eső száma között pozitív összefüggés van (26). Ezzel hozható összefüggésbe álnegatív eredményt adó eseteink is, melyeknél részben a tumor kicsiny mérete, részben alacsony invazivitása játszhatott szerepet. *Maublant és mtsai ex vivo* mérésekkel (azaz a műtét során eltávolított tumor és nyirokcsomók aktivitásának mérésével) azt bizonyították, hogy a malignus tumor és a metastaticus nyirokcsomók  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dúsítása szignifikánsan magasabb a test háttéraktivitásánál, akkor is, ha a szcintigráfias felvételen a többletaktivitás nem vizualizálható (17).

Számos esetben a daganatok elkülönítése nehézséget jelent. Különösen igaz ez az úgynevezett denz, parenchymadús emlőben. *Berényi és mtsai* szerint ezekben az esetekben az MR-mammográfia fontos segítséget jelenthet (3), míg *Khalkhali és mtsai* a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia jelentőségére hívják fel a figyelmet (15). A röntgenmammográfia 82,3%-os szenzitivitásával és 45,1%-os specificitásával szemben a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia szenzitivitását 93,7%-nak, specificitását 90,6%-nak találták (15). Hasonló adatokat kaptak *Sun és mtsai* is (30). Tapintható emlőtumorokat vizsgálva a röntgenmammográfia 83%-os szenzitivitása és 47%-os specificitása mellett  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia esetén ezek az értékek 88, ill. 87%-nak bizonyultak. Eredményeik alapján a benignus és malignus tumorok elkülönítésére alkalmas vizsgálóeljárásnak tartják a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiát *Ambrus és mtsai* (1), *Nagy és mtsai* (18) valamint *Jakab és mtsai* (14) is. *Burak és mtsai* (5) apintható emlőtumorok vizsgálatánál a benignus és malignus folyamatok elkülönítésében nemcsak a röntgenmammográfiával, hanem az emlő UH-vizsgálatával összehasonlítva is jobb szenzitivitást és specificitást igazoltak  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiával. *Tabuenca és mtsai* szerint a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia magas szenzitivitása és specificitása miatt segíthet a röntgenmammográfia alapján indikált biopsziák egy részének elkerülésében (31).

A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintigráfia szenzitivitását és specificitását az MR-mammográfiával összevetve változó eredményekkel találkozhatunk, amit befolyásol a vizsgált emlőtumor jellege is (a tumor mérete, tapinthatósága, malignitási foka). *Farkas és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia és MR-mammográfia eredményeit összevetve, az előbbi esetén 94%-os szenzitivitást és 86%-os specificitást találtak, míg az

utóbbi esetén ezek az értékek 70 ill. 86%-osak voltak (10). A  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia előnyeként említik továbbá az MR-hez képest viszonylag relatíve alacsonyabb árat és egyszerű kivitelezhetőséget. Különösen parenchymadús emlők esetén ajánlják. *Tiling és mtsai* bizonytalan röntgenmammográfiás lelet után végeztek MR- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiát (33). MR-nél 84%-os szenzitivitást és 49%-os specificitást találtak, míg  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-nél ezek 79, ill. 70%-nak bizonyultak. Magasabb specificitása miatt ezekben az esetekben az utóbbit javasolják. *Palmedo és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-röntgen- és MR-mammográfiák diagnosztikus értékét hasonlították össze (22). Nem tapintható elváltozásoknál a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, a röntgen és az MR-mammográfia szenzitivitása 60, 60, ill. 100%-os volt, míg specificitásuk 75, 25, ill. 50%. Tapintható tumorok esetén a szenzitivitás 91, 95, ill. 91%, míg a specificitás 62, 10, ill. 15%-osnak bizonyult. *Tiling és mtsai* a röntgenmammográfia mellett kiegészítő vizsgálatként javasolják mind az MR-, mind a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-mammográfiát (34). Hasonlóképpen kiegészítő vizsgálatként javasolják a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiát *Palmedo és mtsai* is, különösen a korai stádiumban, denz, parenchymadús emlő esetén (21).

Míg a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia benignus és malignus emlőtumorok elkülönítésében játszott szerepe vitathatatlan, a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintigráfiával kapcsolatban kevésbé tűnik egységesnek a kép. A  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiák összehasonításánál is nagyfokú szórást mutatnak az eredmények, attól függően is, hogy a felvételek milyen technikával (planáris vagy SPECT-felvétel, a beteg testhelyzete), illetve a beadást követően mely fázisban készültek (korai: beadást követően 5–10 perccel, késői: beadást követően 2–3 órával). *Palmedo és mtsai* a planáris (szummációs) és SPECT-(rég) felvételek specificitását és szenzitivitását vetették össze  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintigráfia esetén (23). A planáris felvételeknek mind a specificitása, mind a szenzitivitása jobbnak bizonyult a SPECT-felvételekhez képest. Hasonló megállapításra jutottak *Danielsson és mtsai* is (7). Első 20 betegünkönél mi is készítettünk planáris és SPECT-felvételeket, tapasztalataink alapján azonban a SPECT-felvételek bizonyultak jobbnak, ezért a továbbiakban csak SPECT-felvételeket készítettünk. *Ambrus és mtsai* a késői  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-felvételek szenzitivitását és specificitását is jobbnak találták a korai felvételekhez képest (1). *Okos és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfiás felvételeket a korai fázisban, planáris technikával készítették (19). A módszer szenzitivitását 91,3%-nak, specificitását 41,2%-nak találták. *Palatka és mtsai* ugyanezzel a technikával hasonló szenzitivitást (91,6%), de lényegesen jobb specificitást (72,7%) tapasztaltak (20). *Piccolo és mtsai* a 10. és 20. perc között készített  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfiás felvételeket tartják a legjobbnak (24). Míg ebben a fázisban 92%-os volt a szenzitivitás, addig 2 órával a beadást követően ez 38%-ra csökkent. *Lastoria és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfia eredményeit hasonlították össze (16). A felvételeket mindkét esetben a korai fázisban készítették. Míg a szenzitivitást



mindkét esetben 94%-osnak találták, addig a specificitás  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-nél 93%-os,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-nél azonban csak 53%-os volt. Ennek alapján a röntgenmammográfiával nem egyértelmű esetekben a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintigráfiát javasolják. *Arslan és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfiás felvételeket készítettek mindkét esetben a korai és késői fázisban (2).  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetén a korai és késői fázisban is 90,4%-os volt a szenzitivitás, ugyanakkor a specificitás a korai fázisban 62,5%, a késői fázisban 87,5% volt. Ugyanez  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetében a korai fázisban 71,4%, illetve 62,5%, a késői fázisban 23,8%, illetve 100% volt. Tapintható tumorkorrelációjában ugyanakkor mind a két radiofarmakon esetében a korai fázisban 100%-os volt a szenzitivitás, míg nem tapintható laesióknál mindkét esetben rossz szenzitivitást tapasztaltak ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-nél 37,5%,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-nél 25%). Ennek alapján a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-t a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI alternatívájaként ajánlják, figyelembe véve alacsony költségét és egyben az esetleges csontmetastasisok kimutatásának lehetőségét is. *Chen és mtsai* a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfia eredményei között nem találtak szignifikáns különbséget, mindkét módszert javasolják műtét előtti vizsgálatként (6). *Wilczek és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP- és  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfias vizsgálatokat végeztek SPECT-felvételeket készítő nagy emlőtumorok esetén, a tumor-tesztáttér aktivitás arányt meghatározva (35). Azt tapasztalták, hogy postmenopausában, hormonpótlás nélküli esetekben a két radiofarmakkal hasonlóak az eredmények, egyéb esetekben azonban jobb a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Ezt a megállapítást támasztják alá *Inoue és mtsai* vizsgálatai is (13). A nem tumoros, contralaterális emlő  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP és  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dústítását vizsgálva azt találták, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetén az emlőparenchyma aktivitása magasabb, különösen fiatalabb nőknél, ami zavarhatja az esetleges emlőtumor felismerését. Nagy valószínűséggel ezzel is összefüggésbe hozható a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP halmozást mutató álpozitív eseteink. Ugyanez azonban nem igaz  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-nél. *Dimonte és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP esetén – szemben egyéb radiofarmakonokkal ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{201}\text{TlCl}$ ,  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{111}\text{In}$ -OCT., jelölt oestrogének) – nem találtak szignifikáns összefüggést a tumorbeli dústulás intenzitása és a prognózist meghatározó paraméterek (szöveti típus, átmérő, gradus, szteroid receptor koncentráció stb.) között, ezért megítélésük szerint a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigráfiának a prognózis meghatározásában nincs szerepe (8).

Megoszlanak az eredmények az axillaris nyirokcsomó áttétek detektálásában is. Zömében  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-vel végzett vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre. *Shih és mtsai* a paravénásan adott injekció okozta álpozitivitás veszélyeire hívják fel a figyelmet (28). *Ambrus és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintigráfiával az axillaris nyirokcsomó-érintettség kimutatásában 53%-os szenzitivitást és 81%-os specificitást igazoltak (1). *Burak és mtsai* ugyanezen radiofarmakon vonatkozásában 62%-os szenzitivitást találtak (5), ugyanakkor *Taillefer és mtsai* 84,2%-os szenzitivitásról és 90,9%-os specificitásról számoltak be (32). Míg a primer emlőtumorok kimutatásában több

szerző a planáris felvételek pontosságát tartja jobbnak a SPECT-felvétellel szemben, addig az axillaris nyirokcsomók vizsgálatához több szerző is a SPECT-felvételeket javasolja. *Palmedo és mtsai* ugyancsak  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI esetén planáris és SPECT-felvételeket készítettek (23). A nyirokcsomó-metastasisok kimutatásában a szenzitivitás mindkét esetben 82%-os volt, míg a specificitás SPECT esetében 100%-nak, planáris felvételeknél 94%-nak bizonyult. *Spieth és mtsai* is a SPECT-vizsgálat hasznosságát hangsúlyozzák  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfiánál a nyirokcsomó-érintettség kimutatásában (29). *Lastoria és mtsai*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-vel és  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-vel végeztek scintimammográfia (16). Míg az előbbi esetében 73%-os, az utóbbinál csak 21%-os volt a szenzitivitás a nyirokcsomó-metastasisok kimutatásában. A nyirokcsomó-érintettség kimutatása szempontjából a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI tehát jóval szenzitívebbnek bizonyult a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-nél. Ezzel egyeznek a mi eredményeink is.

Következtetésünk a különböző metodikák és ebből adódóan eltérő szenzitivitási és specificitási adatok mellett, a szerzők zömének véleményével megegyezően az, hogy a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia magas szenzitivitása és az MR-vizsgálatnál is jobb specificitása miatt hasznos és fontos kiegészítő módszer az emlőtumorok preoperatív vizsgálatában, a benignus és malignus folyamatok elkülönítésében, a prognózis, malignitási fok és invazivitás megítélésében. Javasoljuk elvégzését minden olyan esetben, amikor a mammográfia és az emlő UH-vizsgálatának lelete bizonytalan.

Bár a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP-szcintimammográfia mind szenzitivitásban, mind specificitásban elmarad a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia mögött, mind a primer emlőtumor, mind a nyirokcsomó-metastasisok kimutatásában, alacsony költségei miatt, valamint azért, mert a csontscintigráfia részeként is elvégezhető és egyben az esetleges csontáttétek is detektálhatók, kiegészítőként mindenképpen használható vizsgálóeljárás, a  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-szcintimammográfia helyettesítésére azonban nem tartjuk alkalmasnak.

**IRODALOM:** 1. *Ambrus E., Ormándi K., Séra T. és mtsai:*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mammoszcintigráfia szerepe az emlődaganatok diagnosztikájában. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 183-187. – 2. *Arslan, N., Ozturk, E., Ilgan, S. és mtsai:* The comparison of dual phase  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintimammography in the evaluation of breast masses: preliminary report. *Ann. Nucl. Med.*, 2000, 14, 39-46. – 3. *Bérenyi E., Péntek Z., Repa I.:* Az emlő MR-vizsgálata. *LAM*, 1995, 5, 642-645. – 4. *Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J. és mtsai:* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, 99-166. – 5. *Burak, Z., Argon, A., Yazarbas, Ü. és mtsai:* Scintigraphic imaging of malignant breast masses with  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI: Comparison with mammography and ultrasonography. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, 725. – 6. *Chen, S., Liu, W., Mao, Y. és mtsai:*  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintimammography for detecting breast carcinoma. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2000, 113, 400-403. – 7. *Danielsson, R., Bone, B., Agren, B. és mtsai:* Comparison of planar and SPECT scintimammography with  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi in the diagnosis of breast carcinoma. *Acta Radiol.*, 1999, 40, 176-180. – 8. *Dimonte, M., Leo, G., Marsigliante, S. és mtsai:* The prognostic significance of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP breast scintigraphy. A comparison with histological and molecular parameters. *Radiol. Med. (Torino)*, 1999, 98, 352-355. – 9. *Ell, P. J.:* Keeping abreast of time. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1955, 22, 967-969. – 10. *Farkas M., Ferenczy É., Zilahy L. és mtsai:* Az emlő daganatok differenciál diagnosztikája

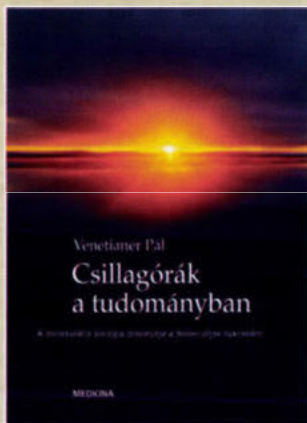


szcintimammográfia segítségével. Magyar Radiológia, 1999, Suppl. 6. – 11. Ferrero, J. M., Namer, M.: Epidemiology of cancer of the breast. Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1994, 42, 198-205. – 12. Havasi V., Sándor J., Kiss I. és mtsai: Emlőrákos halálozás és mammo­gráfias vizsgálatok száma Magyarországon. Orv. Hetil., 2001, 142, 2773-2778. – 13. Inoue, Y., Katayama, N., Yoshioka, N. és mtsai: Breast parenchymal activity on scintimammography: comparison between bone-seeking agents and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. Ann. Nucl. Med., 1999, 13, 453-456. – 14. Jakab, Zs., Cserepes, É., Szilvási, I.: A szcintimammográfia klinikai jelentősége. IX. MONT Kongresszus, 1995, Előadás kivonatok. – 15. Khalkhali, I., Cutrone, J., Mena, I. és mtsai: The usefulness of scintimammography (SMM) in patients (PTS) with dense breasts on mammogram (MAMM). J. Nucl. Med., 1995, 36, 52. – 16. Lastoria, S., Piccolo, S., Varrella, P. és mtsai: Comparative results of <sup>99m</sup>Tc-MIBI and <sup>99m</sup>Tc-MDP scintimammography in patients with breast abnormalities. J. Nucl. Med., 1995, 36, 51. – 17. Maublant, J., Mestas, D., Feillel, V. és mtsai: Ex vivo measurement of the tissular uptake of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi in breast tumors and lymph nodes. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 725. – 18. Nagy, D., Ferencz, P., Lukács Tóth, Gy. és mtsai: <sup>99m</sup>Tc-MIBI planar scintigraphy in the evaluation of palpable breast masses. – 19. Okos E., Földes I., Lévy A.: A <sup>99m</sup>Tc-MDP mammoszcintigráfia szerepe az elsődleges emlőrák diagnoszában. Magyar Radiológia, 1997, Suppl. 17. – 20. Palatka J., Fülöp E., Kocsis E. és mtsai: <sup>99m</sup>Tc-MDP szcintigráfia emlőtumorokban. Magyar Radiológia, 1997, Suppl. 17. – 21. Palmedo, H., Biersack, H. J., Lastoria, S. és mtsai: Scintimammography with <sup>99m</sup>technetium methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. Eur. J. Nucl. Med., 1998, 25, 375-385. – 22. Palmedo, H., Grünwald, F., Bender, H. és mtsai: Scintimammography with <sup>99m</sup>technetium methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. Eur. J. Nucl. Med., 1996, 23, 940-946. – 23. Palmedo, H., Schomburg, A., Grünwald, F. és mtsai: Mammoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in patients with suspicious breast nodules: A comparison of planar and SPECT imaging techniques. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 725. – 24. Piccolo, S., Lastoria, S., Mainolfi C. és mtsai: <sup>99m</sup>Technetium Methylene Diphosphonate Scintimammography to Image

Primary Breast Cancer. J. Nucl. Med., 1995, 36, 718-724. – 25. Piccolo, S., Lastoria, S., Mainolfi, C. és mtsai: <sup>99m</sup>Technetium Methylene Diphosphonate Scintimammography to Image Primary Breast Cancer. J. Nucl. Med., 1995, 3, 718-724. – 26. Schmidt E., Zámbo K., Kett K. és mtsai: Emlőtumorok <sup>99m</sup>Tc-MIBI dústításának és vascularisatiójának összefüggése. Magyar Radiológia, 1999, Suppl. 18. – 27. Scopinaro, F., Schillaci, O., Scarpini, M. és mtsai: <sup>99m</sup>Technetium sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. Eur. J. Nucl. Med., 1994, 21, 984-987. – 28. Shih, W. J., Han, J. K., Coupal, J. és mtsai: Axillary lymph node uptake of <sup>99m</sup>Tc-MIBI resulting from extravasation should not be misinterpreted as metastasis. Ann. Nucl. Med., 1999, 13, 269-271. – 29. Spieth, M., Vasinrapee, P., Evans, T. és mtsai: SPECT scintimammography for lymphadenopathy: preliminary clinical findings. J. Nucl. Med., 1995, 36, 52. – 30. Sun, S. S., Hsieh, J. F., Tsai, S. C. és mtsai: The role of <sup>99m</sup>Tc methoxyisobutylisonitrile scintimammography in evaluating palpable breast masses of Taiwanese women. Anticancer Res., 2000, 20, 2133-2136. – 31. Tabuenca, O., Quirce, R., Gomez-Barquin, R. és mtsai: Contribution of <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintimammography to breast cancer diagnosis in 30 patients mammographically selected for biopsy. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 725. – 32. Taillefer, R., Robidoux, A., Lambert, R. és mtsai: <sup>99m</sup>Technetium Sestamibi Prone Scintimammography to Detect Primary Breast Cancer and Axillary Lymph Node Involvement. J. Nucl. Med., 1995, 36, 1758-1765. – 33. Tiling, R., Khalkhali, I., Sommer, H. és mtsai: Role of <sup>99m</sup>technetium sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. Eur. J. Nucl. Med., 1997, 24, 1221-1229. – 34. Tiling, R., Kress, K., Pechmann, M. és mtsai: Integrated diagnosis of breast tumors: semiquantitative <sup>99m</sup>Tc sestamibi imaging versus dynamic MRI. J. Nucl. Med., 1995, 36, 51. – 35. Wilczek, B., Von Schoultz, E., Johansson, L. és mtsai: A comparison of <sup>99m</sup>Tc-MDP and <sup>99m</sup>Tc-MIBI in the detection of breast cancer. Nucl. Med. Commun., 2000, 21, 159-163.

(Schmidt Erzsébet dr., Pécs, Ifjúság u. 13. 7624  
e-mail: mibet@clinics.pote.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 érzékkel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hősein és azok nagy felfedezésein keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

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





## Újabb megfigyelések a korrelációs dermatológiában

Török László dr.

Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét (osztályvezető főorvos: Török László dr.)

Az elmúlt évtizedekben a diagnosztika soha nem látott fejlődésének lehettünk szemtanúi. Ezért joggal merül fel a kérdés, hogy a mai viszonyok mellett milyen változások figyelhetők meg a bőrtünetek és a belső szervek betegségeinek viszonylatában. A közlemény a következő pontokban tárgyalja az újabb tendenciákat: 1. Változások a korrelációs dermatológiai betegségekről alkotott felfogásunkban. 2. Egy adott belbetegségre jellemző tünet előfordulása más belső szervi betegségben is. 3. Újabb korrelációs dermatológiai összefüggések megismerése. 4. Újabb indikátortünetek leírása. 5. Úgynevezett sine morbo dermatodromák megjelenése.

**Kulcsszavak:** belső szervi betegségek, bőrtünetek, újabb tendenciák

**Recent developments in the diagnostics of skin symptoms occurring in internal diseases.** Remarkable advances in the field of diagnostics have been made over the last decades. Therefore, more attention is focused on the changes in the relationship between the skin symptoms (clues) and the pathology of the internal organs. The present paper highlights the following trends: 1. Changes in the concept of the correlation dermatologic diseases. 2. Coincidence of the symptoms typical of a disease in other diseases affecting the internal organs. 3. Recognition of new relationships of the correlation dermatology. 4. A scope of new indicator symptoms. 5. Occurrence of the "sine morbo" dermatodromas.

**Key words:** skin clues – internal disease – new trends

Az elmúlt egy-két évtizedben a diagnosztikában korábban soha nem látott fejlődésnek lehettünk szemtanúi, ezért joggal merül fel a kérdés, hogy a mai viszonyok mellett változott-e a belbetegségekre utaló bőrtünetek (dermatodromák) jelentősége, illetve van-e helyük még a korszerű orvosi diagnosztikában. Először is meg kell állapítanunk, hogy a vizsgálójárások fejlődése bizonyos területeken jelentősen csökkentette, vagy nélkülözhetővé tette a korrelációs dermatológiai ismereteket. Elsősorban azon dermatodromák jelentősége csökkent, amelyek az adott betegség késői tüneteiként jelentkeztek, mivel ezeket ma már laboratóriumi módszerekkel korán diagnosztizálni tudjuk. Csökkent a jelentősége azon tüneteknek is, amelyeknek alacsony volt a fajlagossága vagy az érzékenysége. Ma elsősorban azon bőrtünetek fontosak, amelyek már olyankor is jelen vannak, amikor a belbetegség még nem, vagy csak bizonytalan panaszokat okoz (monitorikus dermatodromák). Különösen megnőtt a jelentőségük azon bőrtüneteknek, amelyek a belbetegségekhez geneti-

kai alapon társulnak és sokszor első tüneteiként, akár évekkel megelőzve a belbetegség tüneteit, jelzik annak bekövetkezését (premonitörikus dermatodromák). A dolgozatban azt elemezzük, hogy a fenti tendenciákon kívül az utóbbi években milyen újdonosságok, illetve változások történtek a belbetegségek és a hozzájuk társuló bőrtünetek viszonyában.

### Változások a korrelációs dermatológiai betegségről alkotott felfogásunkban

A klinikai, kóreltani, genetikai és molekulárbiológiai vizsgálatok fejlődése nyomán számos korrelációs dermatológiai betegségről szereztünk olyan új ismereteket, amelyek a betegség lényegét érintették. Így pl. kiderült, hogy a Peutz–Jeghers-szindrómában, amelyet korábban teljesen benignus betegségnek tartottunk, 4–6%-ban nemcsak intestinalis carcinomák, hanem egyéb bédaganatok (haemangiomák), illetve extraintestinalis tumorok is előfordulhatnak az endokrin szervek (Sertoli-sejt-daganat), valamint a tüdő és genitális szervek érintettségével (1. ábra). Különösen figyelemreméltó *Westermann és mtsainak* felmérése, akik 78 évvel később az eredeti Peutz–Jeghers-szindrómás holland családot újra megvizsgálták (19). A család 22 tagja között 7 carcinomás halálozás

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** LEOPARD szindróma: L = lentiginosis; E = EKG-elterések; O = ocularis hypertelorismus; P = pulmonalis stenosis; A = abnormális genitalia; R = retardáció; D = deafness (neuroszenzorikus sükettség)

TORCH szindróma: T = toxoplazmózis; O = egyéb (other) infekciók; R = rubeola; C = cytomegalovírus; H = herpes vírus-infekció





1. ábra: Melanoticus nyálkahártyafoltok Peutz–Jeghers szindrómában



2. ábra: Glutealis és femoralis angiokeratomák heterozygota Fabry-kóros nőbetegen

(32%) fordult elő, amely közül 5 gastrointestinalis eredetű volt. Külön figyelemreméltó volt, hogy a daganaatok viszonylag fiatal korban alakultak ki.

Ismert, hogy az Anderson–Fabry-betegség ritka, X-kromoszómához kapcsolatosan öröklődő lipidtárolási betegség, amely a lizoszomális alfa-galaktozidáz enzim defektusára vezethető vissza. A heterozygota nőket korábban csak hordozóknak tartották, és a bőr- valamint a szemészeti tüneteken kívül csak ritkán írtak le belső szervi eltéréseket (2. ábra). Az újabban végzett, viszonylag nagyobb számú beteg vizsgálata alapján a heterozygota nőknél gyakrabban található acroparaesthesia, vesediszfunkció, cerebrovascularis, gastrointestinalis és cardialis elváltozás. Ez alapján valószínűnek látszik, hogy Fabry-kórnál X-kromoszómához kötődő, dominánsan öröklődő betegségről beszélhetünk. Jóllehet a betegség progressziója lassúbb a női hordozóknál, de a súlyosabb szövődmények megjelenése miatt a jövőben a női heterozygotákat sokkal alaposabban kell átvizsgálni, és szükség esetén enzim-substitúciós kezelésben részesíteni (18).

Másokkal együtt saját megfigyelésünkkel is megérősíthetjük, hogy korábban csak kazuisztikusan megfigyelt superficialis bullosus pyoderma gangrae-

nosum rendszeres előhírnöke lehet az akut malignus hematológiai betegségeknek (15). Ezért fontos, hogy időben gondoljunk a fenti összefüggésre, és mindig végezzük el a perifériás vérkenet vizsgálatát.

Korábban a felnőttkori urticaria pigmentosánál csak elvétve figyeltek meg csontvelő-érintettséget. *Fearfil* és *munkatársai* vizsgálatai szerint, akik csontvelő-aspirációt és trephine-biopsziát végeztek, 13 beteg közül 12-ben találtak csontvelő-érintettséget (7). A fentiek alapján felnőttkori cutan mastocytosis diagnózisának definícióját érdemes átgondolni, és ajánlatos olyan prognosztikus paramétereket keresni, amelyek az esetleges malignus átalakulás rizikóját időben jelezhetik (pl. anaemia, thrombocytopenia, kóros májfunkciós teszt).

### Egy adott belbetegséget jelző dermatodroma előfordulása más belső szervi betegségben

Korábbi ismereteink szerint a legtöbb belbetegséget jelző bőrtünet rendszerint csak egy betegségre volt jellemző. Újabban több olyan dermatodromát is megfigyeltek, amelynél az ismert társulás mellett további, újabb alapbetegséget, ill. etiológiát is leírtak.

Az akrális papulovesiculák Gianotti–Crosti-szindrómában egyértelműen a hepatitis B-infekciót jelezték, míg újabban több más vírusfertőzéshez való társulását is leírták (mint pl. HIV- és Epstein–Barr-vírus infekció), amelynek alapján ma a Gianotti–Crosti-szindrómát a virális infekciók egyik jellegzetes dermatodromájának lehet tekinteni.

Ugyanígy papulopurpás „gloves and socks” szindrómás eseteket is közöltek a típusos parvovírus B19-infekció mellett cytomegalovírus, hepatitis B-, Epstein–Barr-, herpesvírus- 6 és herpesvírus- 7-infekcióhoz társulva (3. ábra).

Újabban urticaria pigmentosa esetén gyermekeknél Wilms-tumort, felnőtteknél pedig a hematológiai malignus elváltozásokon kívül más szolid daganaatot is megfigyeltek, mint pl. gyomor-, hólyag-, pancreas-, tüdő- és agydaganaatokat (8).

A blueberry-muffin baby szindrómában a klasszikusan leírt connatalis infekciókon (TORCH szindróma) kívül congenitalis leukaemia, congenitalis neuroblastoma áttét, illetve extramedularis haemopoiesis is jelen lehet (10).

Ugyancsak az elmúlt évben ismertük meg, hogy a scleroedema adultorum diabetes mellitusszal (scleroedema diabetorum), szekunder hyperparathyreosiszal, ezenkívül paraproteinaemiával, myeloma multiplexszel és malignus insulinomával is előfordulhat, azoknak vezető bőrtüneteként (11) (4. ábra).

Érdekesekek azok a közlések is, ahol a szubakut cutan lupus erythematosus tünetei mellett belső szervi carcinomát, így tüdőtumort észleltek (paraneoplasiás szubakut cutan lupus erythematosus) (3). Hasonló esetet magunk is megfigyeltünk, ahol a bőrtünetek hátterében mesopharynx malignus daganata állt (5. ábra).





3. ábra: Összefolyó petechiák Parvo B19-infekcióban



4. ábra: Oedemás, infiltrált erythema scleroedema diabetico-rumban



5. ábra: Kerek, illetve ovális, összefolyó, hámló góccok paraneoplasias szubakut cutan lupus erythematosusban

Végül csecsemőkorban az acrodermatitis enteropathica-hoz igen hasonló tüneteket láttak biotinhiánynál és az ún. acrodermatitis acidemicánál, amely recesszíven öröklődő metilmalon- és propionsav-anyagcsere-zavaron alapul, és a szérumcink normális. Továbbá bizonyos aminosavak hiánya vagy azok egyensúlyzavara is okozhat acrodermatitis enteropathica-szerű tüneteket, mint pl. jávorfaszörp-vizelet betegség (2).

## Újabb korrelációs dermatológiai összefüggések

A multiplex lentigók ismert vezető tünetei a cardiomyopathiás lentiginosisnak, a LEOPARD-szindrómának (6. ábra). Újabban olyan familiáris tünetegyüttest írtak le, ahol a diffúz lentiginosis fiatal korban cysticus medianecrosis-sal és az arteria carotis internák extracranialis részének dissectiójával társult. A fenti szindróma jól elkülöníthető volt a LEOPARD, a Marphan és az Ehlers Danlos szindrómáktól, valamint a Carney-komplexustól. Mivel mind a melanocyták, mind a nagyerek tunica mediája a velőlécből származnak, a szindrómát a velőléc zavart fejlődésére vezetik vissza (neurocristopathia).

A multiplex lentiginosis egyik különös lokalizált formája a parciális unilateralis lentiginosis. A közölt esetek többsége az arcon fordult elő, és az eddig ismert szemészeti tüneteken kívül mentális retardációval, ipsilateralis cerebrovascularis abnormalitással, fokális epilepsziával, perifériás idegrendszeri szövődeményekkel, paresissal, szenzoros és motoros mono-neuropathiával járt együtt.



6. ábra: Profuz lentiginosis LEOPARD-szindrómában





7. ábra: Ulceratiók livedo vasculitisben

A livedo vasculitis jellegzetes, krónikus occlusiv vasculopathia, amelyet karakterisztikus klinikai, hisztopatológiai és immunfluoreszcens elváltozások kísérnek (7. ábra). A bőrtüneteket a bokatájék és a talp jellegzetes recidiváló purpurás laesiói, illetve fájdalmas, szabálytalan alakú, infarceratiós ulceratiói képezik. Az újabb vizsgálatok szerint a fenti occlusiv vasculopathia kialakulásában a kóros olvadásnak is egyre inkább szerepet tulajdonítanak (5). Így pl. heterozygota protein C hiányt, az V. alvadási faktor Leiden-mutációját és a XII. alvadási faktor hiányát közölték. Paradox módon az utóbbi faktor hiánya nem fokozott vérzékenységgel, hanem inkább thromboemboliás hajlammal jár együtt. Ezek az újabb ismeretek az alvadási faktorok vizsgálatának szükségességére hívják fel a figyelmet, további adatokat szolgáltatva a livedo vasculitis és a kóros véralvadás kapcsolatára.

A primer anetoderma idiopathiás cutan betegség, amelynek hátterében belső szervi eltérést nem találunk. Újabb olyan anetodermiás eseteket közölték, amelyekhez szisztémás betegség, így lupus erythematosus, ill. antifoszfolipid antitest szindróma társult (szekunder anetodermiák). A leírt esetekben az anetoderma évekkal megelőzte a belső szervi betegséget, ezért érdemesnek látszik az anetodermás esetek követése és az immunológiai vizsgálatok időnkénti megismétlése (autoantitestek, anti-PCNA és antifoszfolipid antitestek). További kísérőbetegséggé még autoimmun haemolyticus anaemiát, lupus anticoagulanshoz társuló mélyvénás thrombosis és Basedow-kórt figyeltek meg (1).

Újabb egyre több olyan bőrtünetet írnak le, amelyek gyulladásos bélbetegségekre hívják fel a figyelmet sokszor évekkal megelőzve a belső szervi alapbetegséget. A fenti dermatosisok sorába bekerült a rosacea fulminans is, amely szimultán módon mind Crohn-betegséghez, mind pedig colitis ulcerosa-

sához társulhat. Eddig az irodalomban 7 colitis ulcerosát és 1 Crohn-betegséget kísérő rosacea fulminans esetet írtak le. A két kórfolyamat együttes előfordulása a fenti betegségek esetleges közös immunológiai hátterére irányíthatja a figyelmet.

Szintén ismert, hogy a cutis verticis gyratához gyakran társulnak endokrinológiai betegségek, mint acromegalia, myxoedema, továbbá acanthosis nigricans. Újabb *Woolloms és munkatársai* olyan autoszómális domináns inzulinrezisztenciával járó szindrómát írtak le, amelyet a cutis verticis gyratán kívül elhízás, enyhe mentális retardáció, késői pubertás, acanthosis nigricans és hyperinsulinismus jellemzett (20).

## Újabb korrelációs dermatológiai tünetek

A tapintható purpurák vonatkozásában a 90-es évek közepétől számos közlemény hívta fel a figyelmet egy új triászra, amelynek a tagjai a II-es típusú vegyesszűrt purpura, a krónikus hepatitis C-infekció és a tapintható purpura (8. ábra). Az új tünetegyüttes lényege a krónikus hepatitis C-vírusfertőzés kapcsán kialakuló kryoglobulinaemiával társuló leukocytoclasialis vasculitis. Ezért tapintható purpuráknál, kóros májfunkciós próbáknál és II-es típusú kryoglobulinaemiáknál mindig érdemes hepatitis C-re irányuló szerológiai vizsgálatot is végeztetni (12).

A bőr haemorrhagiás dermatodromái között szintén az 1990-es években egy újabb, jellegzetes makromorfológiai képpel járó purpuratípus, az ún. hálózatos, retiform purpura körülhatárolása érdemel említést (9. ábra). A retiform purpura az egymással anastomosisban lévő dermalis kiserek occlusiója (thrombosis) révén jön létre. Az intravascularis elzáródás a primer folyamat, ezért kezdetben ilyenkor gyulladásos tüneteket nem látunk. A későbbiekben kialakuló ischaemia mértékének megfelelően a bevérzésben másodlagos elváltozások jöhetnek létre, mint gyulladás és necrosis. Az intravascularis elzáródásnak megfelelően a reticularis purpura rendszerint beszűrt tapintatú. A jellegzetes retiform purpura elkülönítése klinikailag fontos, mivel a vascularis occlusio hátterében thrombocytathrombus, hideg hatására bekövetkező gélesedés és agglutináció, különböző embolusok, alvadási zavarok, embolisatio és egyéb tényezők állhatnak. Retiform purpurával járó macroglobulinaemia Waldenström-betegséget mi is közöltünk, ahol a tüneteket a kryoprotein tulajdonsággal rendelkező macroglobulinok okozták (6).

Az autoimmun kollagén-vascularis betegségek csoportjában egy olyan, új jellemző bőrtünetet (mechanikus kéz) ismertünk meg, amely segít körülhatárolni néhány jellegzetes kórképet (10. ábra). Így elsősorban az antiszintetáz szindrómát, ahol legtöbbször Jo-1 autoantitestek és súlyos interstitialis tüdőbetegség fordul elő (11. ábra). Dermatomyositishez és sclerodermához társuló hyperkeratoticus rhagadiform kézzhez viszont nagy valószínűséggel jelzi a PM-Scl autoantitestek előfordulását, az enyhébb tü-





8. ábra: Tapintható purpurás laesiók a lábszárakon

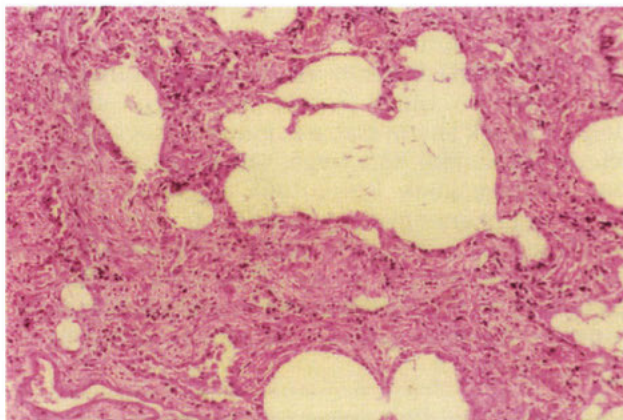


10. ábra: „Mechanikus kéz” tünet scleromyositisben

dőérintettségét, valamint a többi belső szervi betegség hiányát és az új entitás jobb prognózisát (scleromyositis) (17).

Neurofibromatosisban új tünetként perioralis szeplőszerű hyperpigmentációt figyeltünk meg 3 gyermekben (12. ábra). A tünet, ha jelen van, azonnal felhívhatja a figyelmet a neurocutan betegségekre (16).

Érdekes, hogy újabb cardiocutan szindrómákat is megfigyeltek, amelyek vezető bőrtünete a congenita-



11. ábra: Az interstitialis tüdőbetegség szövettani képe: tüdőfibrosis részlete a megmaradt alveolusokkal és abban a II. típusú pneumocyták hyperplasiájával (HE, eredeti nagyítás  $\times 30$ , objektív  $\times 40$ )



9. ábra: Retiform purpura sepsisben



12. ábra: Szeplőszerű perioralis foltok neurofibromatosisban



lis diffúz palmoplantaris keratoderma volt. Intraventricularis vezetési zavart, cardiomegaliát, a jobb kamra megnagyobbodását, dilatativ cardiomyopathiát és rendellenes pulmonalis vénás összeköttetést észleltek. Ilyen típusú új szindróma a palmoplantaris keratoderma, drótkefeszzerű haj és endomyocardialis fibrodysplasia együttes előfordulása is. A fenti társulások valószínűleg genetikai alapon jönnek létre. Ezek alapján a congenitalis vagy a korai gyermekkorban kifejlődő palmoplantaris keratoderma esetén érdemes gyermek kardiológussal konzultálni (9).

## Úgynevezett sine morbo dermatodromák leírása

Különösen az 1990-es években több olyan, korábban bizonyos betegségre patognomikusnak tartott dermatodroma előfordulását írták le, ahol a jellegzetes bőrtünet belbetegség nélkül fordult elő. Többek között szív- és egyéb belső szervi tünetekkel nem járó profúz lentiginosist közöltek, amelyet a cardiocutan LEOPARD-szindrómával lehetett szembeállítani. Leírtak belső szervi részvétel nélküli, csak a bőrt érintő papulosus atrophicus is (13. ábra). A szisztémás manifesztáció nélküli előfordulásnak több formája is lehet, mint a cutan benignus forma, a familiáris előfordulású esetek és az autoimmun kórképekkel járó ún. tüneti formák (13). Ilyen esetekben helyesebbnek látszik csak a papulosus atrophicus kifejezést használni, és a Degos szerzői jelzőt a malignus kórformáknak fenntartani. Ugyanígy eddig 6 olyan angiokeratoma corporis diffusum esetet észleltek, ahol a bőrtünetek izoláltan fordultak elő, és nem társult hozzájuk az alfa-galaktózidáz enzim defektusa és az endothelsejtekben nem találtak elektrendenz testeket, továbbá szemészeti, ideggyógyá-



13. ábra: Erythemás széllel övezett, fehér színű, heges papula papulosus atrophicusban

szati és egyéb szisztémás abnormalitásokat (4). Ilyen „forme fruste” tünetként értékelhetők a labialis melanotikus foltok is, amelyekhez gyakran genitalis lentiginosis is társul. Részben a Peutz-Jeghers-, részben a Laugier-Hunziker-szindrómáktól kell elhatárolni őket.

A fenti példák jól illusztrálják, hogy az újabb klinikai és patogenetikai ismeretek birtokában hogyan szűnnek meg, értékelődnek át, kapnak új tartalmat és keletkeznek új indikátor bőrtünetek. Ezeket az újabb korrelációs dermatológia ismereteket a bőrgyógyászon kívül érdemes ismerni a többi klinikusnak is, hiszen gyakran ezek jelenthetik a munkadiagnózis első elemeit.

**IRODALOM:** 1. *Álvarez-Cuesta, C. C., Raya-Aguado, C., Fernández-Rippe, M. L. és mtsai:* Anetoderma in a systemic lupus erythematosus patient with anti-PCNA and antiphospholipid antibodies. *Dermatology*, 2001, 203, 348-350. – 2. *Assmann, K., Bonsmann, G., Weimer, C. és mtsai:* Acrodermatitis-enteropathica-ähnliche Hautveränderungen bei Ahornsirupkrankheit. *Z. Hautkr.*, 2001, 76, 220-222. – 3. *Brenner, S., Golan, H., Gat, A. és mtsai:* Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case associated with cancer of the lung. *Dermatology*, 1997, 194, 172-174. – 4. *Birringer, C., Heenen, M., De-Dobbeleef, G.:* Angiokeratoma corporis diffusum with normal enzyme activities. *Eur. J. Dermatol.*, 1996, 6, 359-361. – 5. *Calamia, K. T., Balabanova, M., Perniciaro, C. és mtsai:* Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V. Leiden mutation: Additional evidence for abnormal coagulation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 46, 133-137. – 6. *Cho, S., Chang, S. E., Kim, K. R. és mtsai:* Waldenström's macroglobulinaemia presenting as reticulate purpura and bullae in a patient hepatitis B virus infection. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2001, 26, 513-517. – 7. *Fearfield, L. A., Francis, N., Henry, K. és mtsai:* Bone marrow involvement in cutaneous mastocytosis. *Brit. J. Dermatol.*, 2001, 144, 561-566. – 8. *Güler, E., Emir, S., Kutluk, T. és mtsai:* Urticaria pigmentosa associated with Wilms tumor. *Ped. Dermatol.*, 2001, 4, 313-315. – 9. *Hoeger, P. H., Yates, R. W., Harper, J. I.:* Palmoplantar keratoderma associated with congenital heart disease. *Brit. J. Dermatol.*, 1998, 138, 506-509. – 10. *Hödl, S., Auöck, L., Reiterer, F. és mtsai:* Blueberry-Muffin-Baby. *Hautarzt*, 2001, 52, 1035-1042. – 11. *Jacob, N., Gleichmann, U., Stedler, R.:* Scleroedema adutorum bei sekundärem Hyperparathyreoidismus. *Hautarzt*, 2002, 53, 121-125. – 12. *Kapur, N., Thymanidis, P. Colville, C. és mtsai:* Long-term follow-up of a patient with cutaneous vasculitis secondary to mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2002, 27, 37-39. – 13. *Mensing, C., Mensing, H.:* Papulosus maligna atrophicus Degos. *Hautarzt*, 2002, 53, 42-46. – 14. *Piete, W. W.:* The differential diagnosis of purpura from a morphologic perspective. In: *Advances in Dermatology*, 1994, 9, 2-24. – 15. *Török L., Kirschner Á., Gurzó M.:* Leukaemiás neutrophil dermatosis. *Orv. Hetil.*, 1999, 14, 715-718. – 16. *Török L., Somogyi T.:* Perioralis „freckling” mint a neurofibromatosis (NF-1 típus) új tünete. *Bőrgy. Vener. Szle.*, 1995, 71, 161-164. – 17. *Török, L., Dankó K., Czerni G. és mtsai:* P-M-Scl autoantitest pozitív scleroderma dermatomyosissal. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2553-2556. – 18. *Whybra, C., Kampmann, Chr., Willers, I. és mtsai:* Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *Inherit. Metab. Dis.*, 2001, 24, 715-724. – 19. *Westerman, A. M., Entius, M. M., de Baar, E. és mtsai:* Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999, 353, 1211-1215. – 20. *Wollons, A., Darley, C. R., Lee, P. J. és mtsai:* Cutis verticis gyrata of the scalp in a patient with autosomal dominant insulin resistance syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2000, 25, 125-128.

(Török László dr., Kecskemét, Nagykőrösi út 15. 6000)



## Nyitott szívűműtéteket követő veseelégtelenség és rizikótényezők

Feiler Erzsébet dr., Gombocz Károly dr., Wrana Győző dr., Varró Margit dr.,  
Boronyák Ágnes dr. és Alotti Nasri dr.

Zala Megyei Kórház, Szívsebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Alotti Nasri dr.)

**Cél:** A szerzők retrospektív feldolgozásban az extra-corporalis szívűműtéteket követő veseelégtelenség előfordulási gyakoriságát és lehetséges rizikótényezőit vizsgálták. **Betegek és módszer:** Egymást követő 536 nyitott szívűműtéten átesett beteg 52 perioperatív változóját elemezték. A vizsgált beteganyagban a fő műtési típusok megoszlása a következő volt: coronaria-bypass: 266 (49,6%), kombinált coronaria-bypass: 62 (11,5%), műbillentyű implantatio: 171 (31,9%), congenitalis vitium felnőttkori műtési megoldása: 24 (4,4%), aorta dissectio: 6 (1,1%), egyéb: 7 (1,3%). A betegek kórelőzményében 2,2%-ban krónikusan csökkent vesefunkciót, 2,4%-ban nephrolithiasist, 1,2%-ban krónikus pyelonephritist találtak. Posztoperatív veseelégtelenség 31 betegnél alakult ki (5,8%), közülük 3 betegnél volt szükség művesekezelésre (0,6%). A statisztikai elemzéshez  $\chi^2$ -próbat, t-tesztet, Levine-tesztet, Mann-Whitney-tesztet és logisztikus regressziós analízist alkalmaztak SPSS programcsomag felhasználásával. **Eredmények:** Az elvégzett többváltozós logisztikus regressziós feldolgozás szerint a nyitott szívűműtéteket követő veseelégtelenség rizikótényezői a következők: életkor, altatási idő, az anamnézisben szereplő krónikus pyelonephritis, a preoperatív szérumkreatinin-szint és az alacsony perctérfogat szindróma.

**Kulcsszavak:** veseelégtelenség, szívsebészet, rizikófaktorok

**Postoperative renal failure and its risk factors following open heart surgery.** *Aim:* In this retrospective study the authors have investigated the occurrence and the possible risk factors of renal failure following heart surgery on CPB. *Patients and methods:* 52 perioperative variables of 536 consecutive patients undergoing cardiac surgery have been analysed. Types of surgery were as follows: coronary-bypass: 266 (49,6%), combined coronary-bypass: 62 (11,5%), valve replacement: 171 (31,9%), adult repair of congenital: disease 24 (4,4%), aortic dissection: 6 (1,1%), others 7 (1,3%). In the past medical history those patients involved in the study chronically impaired renal function could be found in 2.2%, whilst kidney stone and chronic pyelonephritis appeared in 2.4% and 1.2% respectively. Postoperative renal failure developed in 31 patients (5.8%), 3 of them required haemodialysis (0,6%). For the statistical analysis  $\chi^2$  test, t-test, Levine-test, Mann-Whitney-test and logistic regression analysis were applied using the SPSS software. *Results:* On the basis of the performed multivariable logistic regression analysis the risk factors of renal failure following open heart surgery are as follows: age, duration of anaesthesia, chronic pyelonephritis in past medical history, preoperative serum creatinine level and low cardiac output syndrome.

**Key words:** renal failure, heart surgery, risk factors

A veseelégtelenség súlyos komplikációt jelent a nyitott szívűműtéten átesett betegeknél a posztoperatív időszakban. Kialakulása előre jelzi a rossz prognózist nemcsak a vese szempontjából, hanem a társuló, életet fenyegető szövődmények miatt is (pl. gastro-intestinalis vérzés, idegrendszeri szövődmények, légzési elégtelenség) (4). A perioperatív veseelégtelenség mortalitása keveset változott az utolsó három

évtized alatt, ugyanis egyre súlyosabb állapotú és idősebb betegek is műtetre kerülnek. A veseelégtelenség incidenciáját 1,5–31% között, a dialízist igénylő veseelégtelenség mortalitását pedig 26–100% között határozza meg az irodalom (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9).

A posztoperatív veseelégtelenség definícióját többféleképpen írják le. *Mc Coullough* a dialízist nem igénylő veseelégtelenség kritériumának tekinti a szérumkreatinin-érték alapértéktől való 25%-os emelkedését az első öt posztoperatív napon (13). *Anderson* szerint posztoperatív veseelégtelenség áll fenn, ha a posztoperatív szérumkreatinin-csúcsérték minimálisan 50%-al fölülmúlja a preoperatív értéket, vagy ha posztoperatív dialízis szükséges (2). *Zanardo* a szérumkreatinin-értéket 130  $\mu\text{mol/l}$  alatt normálisnak tekinti, 130–220  $\mu\text{mol/l}$  között veseműködési zavarról, 220  $\mu\text{mol/l}$  fölött veseelégtelenségről ír (14). Jelen vizsgálatunkban ez utóbbit tekintettük a posztoperatív veseelégtelenség kritériumának.

**Rövidítések:** CABG = coronaria arteria bypass graft; LCO = low cardiac output (alacsony perctérfogat) szindróma; CPB = cardiopulmonalis bypass; ACE = angiotenzin-konvertáló enzim; AVR = aortabillentyű beültetés; MVR = mitralis billentyű beültetés; AMI = akut myocardialis infarctus; IGT = csökkent glukóztolerancia; NIDDM = non inzulindependens diabetes mellitus; IDDM = insulindependens diabetes mellitus; AA = arrhythmia absoluta; Hgb = hemoglobin; BUN = blood urea nitrogen; NYHA = New York Heart Association funkcionális osztályozás; vvt = vörösvérsejt; FFP = friss fagyasztott plazma; TCT = thrombocyta



## Betegek és módszerek

Tanulmányunkban az extracorporalis szívűtéteket követő veseelégtelenség előfordulási gyakoriságát és lehetséges rizikótényezőit vizsgáltuk retrospektív feldolgozásban. Egymást követő 536 nyitott szívűtéten átesett beteg 52 perioperatív változóját elemeztük (1. táblázat A és B).

A műtéteknél teljes intravénás anesztéziát és a cardiopulmonalis bypass során pulzatisl áramlást alkalmaztunk.

Beteganyagunkban a fő műtéti típusok megoszlása a következő volt: CABG: 266 (49,6%), kombinált CABG: 62 (11,5%), műbillentyű implantáció: 171 (31,9%), congenitalis vitium felnőttkori műtéti megoldása: 24 (4,4%), aorta dissectio: 6 (1,1%), egyéb: 7 (1,3%). A betegek közül 355 férfi (66,2%) és 181 (33,8%) nő, az átlagos életkor 58,2 év volt. A statisztikai elemzéshez  $\chi^2$ -próbát, t-tesztet, Levine-tesztet, Mann-Whitney-tesztet és logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk SPSS programcsomag felhasználásával.

## Eredmények

A betegek kórelőzményében 2,2%-ban krónikusan csökkent vesefunkciót, 2,4%-ban nephrolithiasist, 1,2%-ban krónikus pyelonephritist találtunk.

Az összes eset 5,8%-ában (31 betegnél) lépett fel posztoperatív veseelégtelenség. 28 betegnél (5,2%) konzervatív kezelést, 2 betegnél (0,4%) hemodialízist, 1 betegnél (0,2%) hemofiltrációt alkalmaztunk.

A kétváltozós statisztikai analízis alapján a preoperatív változók közül az életkor, diabetes mellitus, hypertonia, diuretikus kezelés, krónikus pyelonephritis, a szérumkarbamid- és -kreatinin-érték, a szívelégtelenség, az intra- és posztoperatív változók közül a „redo” műtét, az alatasi, a perfúziós és az aortalefogási idő, a vvt- és FFP-transzfúziók száma, a posztoperatív vérzés, aprotinin adása, a műtéti folyadékkegyenleg, a lélegeztetési idő és az alacsony perctérfogat szindróma mutatott szignifikáns különbséget.

A többváltozós statisztikai analízis alapján a nyitott szívűtéteket követő veseelégtelenség rizikótényezői az alábbiak: életkor, alatasi idő, az anamnézisben szereplő krónikus pyelonephritis, a 130 mol/l-nél magasabb preoperatív szérumkreatinin-szint, a posztoperatív alacsony perctérfogat szindróma (2. táblázat). Az átlagos endogén kreatininclearance alakulását a 3. táblázat mutatja. Vizsgálatunkban a posztoperatív veseelégtelenség halálozása 19,3%, szemben a kontrollcsoport 0,8%-os halálozásával. A kóronctani közvetlen halálokok között 1 esetben sokszervi és veseelégtelenség, 1 esetben sokszoros bélnekrózis, 4 esetben pedig alacsony perctérfogat szindróma szerepelt.

## Megbeszélés

A vizsgált populációban 5,8%-ban alakult ki posztoperatív veseelégtelenség. Ez az irodalmi adatokkal összehasonlítva alacsonynak tekinthető, mivel álta-

lánban 1,5–31% között határozzák meg az incidenciát (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9).

Mangos 12,9%-os, L.-G. Anderson 44%-os, Chertow 63,7%-os mortalitást írt le (2, 7, 11). Robert J. Anderson szerint a posztoperatív veseelégtelenség hajlamosító tényezők, cardialis és lélegeztetési komplikációkra, valamint növeli a 30 napos mortalitást. A fokozott posztoperatív vérzésben szerepe van az előzetes TCT-aggregációs kezelésnek, a CPB alatti sejtkárosodásnak és e két tényező kölcsönhatásának. Gyakori a 48 órát meghaladó respirátorterápia és a reintubatio. Ez azzal magyarázható, hogy a folyadék és az alátószerrek lassabban ürülnek ki a szervezetből, a tüdőben pedig romlik a gázcsere (3). Zanardo a mortalitás rizikófaktorának tekinti a fertőzés, a gastrointestinalis vérzés és az alacsony perctérfogat szindróma mellett a veseelégtelenséget is (14).

A nyitott szívűtétek utáni veseelégtelenség kialakulásának egyik fő oka a nem megfelelő veseperfúzió a perioperatív időszakban. A nonpulzatív véráramlás, a keringő katecholaminok és gyulladáshoz vezető mediátorok szintjének emelkedése, a macro- és microembolusok károsítják a veséket. A károsodott vörsvértestekből a hemoglobin kiszabadulása számos patofiziológiai folyamatot indít el a vesékben. Sok tanulmány kimutatta, hogy a nyitott szívűtétek után a vesékben a vérátáramlás eloszlása nem megfelelő. Nő a vesékben a vascularis rezisztencia, csökken (25-től 75%-ig) a vese vérátáramlása és a glomerulusfiltrációs ráta (10). Chertow szerint az occult renalis ischaemia oka az alacsony ejekciós frakció és a perifériás vascularis betegség. Ezek csökkentik a vese funkcionális tartalékát (7).

Az általunk is lényeges rizikófaktornak tartott alacsony perctérfogat szindróma etiológiai szerepét más szerzők eredményei is megerősítik, míg Mc Cullough nem tekinti annak (2, 7, 12, 14).

Zanardo és Anderson szerint az életkor előrehaladtával csökken a vesék funkcionális kapacitása, idősebb korban gyakrabban alakul ki veseelégtelenség szívűtét után. Az idősebb betegek kevésbé tűrik a kritikus alacsony vérnyomást, azonban gyakrabban esnek át magas rizikójú műtéteken (2, 14). Ezen megállapítást beteganyagunkban is sikerült igazolnunk.

Mangos és Suen a hosszú (140 percnél hosszabb) CPB időt a rizikófaktorok közé sorolja (11, 13). Saját beteganyagunkban azonban az alatasi idő erősebb prediktor tényezőnek bizonyult.

Mangano megállapítása szerint a 116–166  $\mu\text{mol/l}$  preoperatív szérumkreatinin-szint független, szignifikáns rizikófaktora a posztoperatív veseelégtelenségnek (10). Anderson szerint, ha a preoperatív szérumkreatinin koncentráció kevesebb 130  $\mu\text{mol/l}$ -nél, akkor a 30 napos mortalitás, a posztoperatív vérzés és a lélegeztetési szövődmények előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb (3).

Eredményeink alapján a 130  $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb preoperatív szérumkreatinin-szint és az anamnézisben szereplő krónikus pyelonephritis is a rizikótényezők közé sorolható. Az előbbi 16-szorosára, az utóbbi 11-szeresére növeli a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát. A krónikus pyelonephritis regressziós modellünk alapján szignifikáns befolyá-



1. táblázat A: Preoperatív változók és a kétváltozós statisztikai próbák eredményei

Változók	Posztoperatív veseelégtelenség nem volt (n = 505)			Posztoperatív veseelégtelenség* (n = 31)			p
	n	átlag (%)	SD	n	átlag (%)	SD	
Nem (ffi/nő)	505	335/170	–	31	20/11	–	ns
Kor (év)	505	54,8	11,1	31	61,6	7,7	< 0,001
Testtömegindex	505	26,8	3,7	31	26,8	3,6	ns
Hypertonia	505	45,5	–	31	67,7	–	0,016
Diabetes mellitus	505	–	–	31	–	–	< 0,001
-IGT	31	6,1	–	3	9,7	–	
-NIDDM	44	8,7	–	6	19,4	–	
-IDDM	11	2,2	–	2	6,5	–	
Preop. diuretikum	505	31,1	–	31	51,6	–	0,018
Preop. digitális	505	15,4	–	31	25,8	–	ns
Anamnézisben vesefunkció-zavar	505	2,2	–	31	6,5	–	ns
Chr. pyelonephritis	505	1,2	–	31	6,5	–	0,019
Preop. Hgb	496	141	15	31	138	19	ns
Összfehérje	476	72,2	6,1	28	73,0	5,9	ns
Preop. BUN	492	6,4	2,0	30	8,9	2,5	< 0,001
> 9,0 µmol/l	36	7,3	–	10	33,3	–	< 0,001
Preop. kreatinin	505	97,8	16,1	31	125,6	26,1	< 0,001
> 130 µmol/l	13	2,6	–	11	35,5	–	< 0,001
NYHA	498	–	–	29	–	–	< 0,001
I.	5	1,0	–	0	0	–	
II.	115	23,1	–	0	0	–	
III.	310	62,2	–	18	62,1	–	
IV.	68	13,7	–	11	37,9	–	

\* se-kreatinin > 220 µmol/l; ns = nem szignifikáns

1. táblázat B: Preoperatív változók és a kétváltozós statisztikai próbák eredményei

Változók	Posztoperatív veseelégtelenség nem volt			Posztoperatív veseelégtelenség			p
	n	átlag (%)	SD	n	átlag (%)	SD	
Műtési típus I.	505	–	–	31	–	–	0,004
– CABG	253	50,1	–	13	41,9	–	
– komb. CABG	55	10,9	–	7	22,6	–	
– AVR	72	14,3	–	1	3,2	–	
– MVR	57	11,3	–	2	6,5	–	
– több bill. impl.	34	6,7	–	5	16,1	–	
– felnőtt congenit.	24	4,8	–	0	0	–	
– dissectio aortae	5	1,0	–	1	3,2	–	
– egyéb	5	1,0	–	2	6,5	–	
Redo műtét	505	4,0	–	31	19,4	–	< 0,001
Altatási idő (min)	505	339	85	31	474	168	< 0,001
Perfúziós idő (min)	505	130	62	31	200	120	0,003
Aortalefogási idő (min)	505	83	35	31	111	41	0,001
Rectalis T (°C)	504	32,2	1,4	31	31,0	2,5	0,020
Comp. vvt-transzfúzió (E)	505	3,96	3,63	31	9,97	6,63	< 0,001
FFP-transzfúzió (E)	505	3,96	3,47	31	8,32	6,86	0,001
Műtési foly.-egyenleg (ml)	504	1545	1212	31	2520	2008	0,012
Extubálási idő (óra)	501	9,37	23,8	29	36,5	70,26	0,047
4 órán belül	107	21,4	–	0	0	–	< 0,001
5–8 óra	230	45,9	–	5	17,2	–	
9–12 óra	77	15,4	–	7	24,1	–	
13–24 óra	80	16,0	–	9	31,0	–	
24 óra	7	1,4	–	8	27,6	–	
Posztop. vérzés (ml)	504	650	700	31	1358	1317	0,006
Periop. tamponade	504	1,0	–	31	3,2	–	ns
Reoperatio	505	3,6	–	31	12,9	–	0,011
Periop. AMI	505	5,0	–	31	16,1	–	0,009
Posztop. LCO	505	–	–	31	–	–	< 0,001
	29	5,7	–	10	32,3	–	< 0,001

ns = nem szignifikáns



**2. táblázat:** Többváltozós logisztikus regressziós analízis eredményei: az extracorporalis szívműtétet követő veseelégtelenség kockázati tényezői

	B	SE	p	Exp. B
Életkor (év)	0,0696	0,0280	0,0129	1,0721
Altatási idő (perc)	0,0092	0,0022	< 0,0001	1,0092
Chr. pyelonephritis	2,4272	1,1901	0,0414	11,3266
Preop. se. kreatinin $\geq$ 130 $\mu$ mol/l	2,7853	0,5637	< 0,001	16,2052
Posztoperatív LCO	1,2383	0,5819	0,0333	3,4497
Konstans	-7,9067	0,5819	< 0,0001	-

A regressziós modell prediktív értéke: 95,51%

**3. táblázat:** Az átlagos endogén kreatininclearance alakulása (ml/min)

	Preoperatív érték	Maximális érték	p
Konzervatív terápia	53,61	22,12	0,004
Hemodialízis	82,60	14,36	0,005
Exitus	62,06	14,23	< 0,001

soló tényezője a posztoperatív veseelégtelenségnek, azonban alacsony előfordulási gyakorisága miatt annak valódi súlya ezzel nem jellemezhető. A pontosabb összefüggést csak nagyobb esetszámot felölelő vizsgálattal lehet megállapítani. Az átlagos endogén kreatininclearance alakulása alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a hemodialízist a nem-oliguriás eseteknél is minél korábban meg kell kezdeni.

Az eddigieken kívül *Zanardo* az intraaortikus bal-lonpumpa kezelést, az akut műtétet és a CPB alatti diuresist (14), míg *Mangos* a hypertóniát, a diabetes mellitust is rizikótényezőnek tekinti (11). Ezen utóbbiakat vizsgálatunkban igazolni nem tudtuk.

## Következtetés

A posztoperatív veseelégtelenség elhúzódó intenzív osztályos és kórházi kezelést tesz szükségessé, valamint növeli a mortalitást. Tanulmányunkban öt kockázati tényezőt neveztünk meg. A rizikócsoportha tartozó betegek esetén a perioperatív szakban vese-protectív kezelést (stabil hemodinamikai status bő volumenbevitel mellett, a vese anyagcseréjét csökkentő kacsdiuretikum-kezelés, lehetőség szerint prosztaglandin adása) kell alkalmazni. A potenciáli-

san nephrotoxicus szereket (aminoglycosid antibiotikumok, nemszteroid gyulladásgátlók, ACE-gátlók) kerülni kell a műtét előtt, alatt és után.

**IRODALOM:** 1. *Abel, R. M., Buchley, M. J., Austen, W. G. és mtsai:* Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, 71, 323-333. – 2. *Anderson, L. G., Ehroth, R., Bratteby, L. E. és mtsai:* Acute renal failure after coronary surgery – A study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.*, 1993, 41, 237-241. – 3. *Anderson, R. J., O' Brien, M., Mawinney, S. és mtsai:* Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Kidney International*, 1999, 55, 1057-1062. – 4. *Aronson, S., Blumenthal, R.:* Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anaesthesia: Concerns and controversies. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* 1998, 12, 567-586. – 5. *Baht, J. G., Gluck, M. C., Lowenstein, J. és mtsai:* Renal failure after open heart surgery. *Ann. Int. Med.*, 1976, 84, 677-682. – 6. *Casali, R., Simmons, R. I., Najarian, J. S. és mtsai:* Acute renal insufficiency complicating major cardiovascular surgery. *Ann. Surg.*, 1975, 181, 370-375. – 7. *Chertow, G. M., Lazarus, J. M., Christiansen, C. L. és mtsai:* Preoperative renal risk Stratification. *Circulation.*, 1997, 95, 878-884. – 8. *Gallunasm, P., Chawla, R., Lazarus, J. M. és mtsai:* Acute renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, 79, 241-243. – 9. *Holper, K., Struck, E., Sebening, F.:* The diagnosis of acute renal failure (ARF) following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.*, 1979, 27, 231-237. – 10. *Mangano, C. M., Diamondstone L. S., Ramsay J. G. és mtsai:* Renal dysfunction after myocardial revascularisation: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilisation. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 128, 174-203. – 11. *Mangos, G. J., Brown, M. A., Chan, W. Y. L. és mtsai:* Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust. NZ. J. Med.*, 1995, 25, 284-289. – 12. *Mc Cullough, P. A., Wolyn, R., Rocher, L. L. és mtsai:* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *A. J. Med.*, 1997, 103, 368-375. – 13. *Suen, W. S., Hoh, C. K., Chiu, S. W. és mtsai:* Risk factors for development of acute renal failure /ARF/ requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology.*, 1998, 49, 789-800. – 14. *Zanardo, G., Michielon, P., Paccagnella, A. és mtsai:* Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery.*, 1994, 107, 1489-1495.

(Feiler Erzséber dr., Zalaegerszeg, Helikon u. 25. 8900)

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](http://www.medicina-kiado.hu)

oldalunkat.



## Mini-Cog: a mentális hanyatlás „ultrarövid” és egyszerű szűrésének lehetősége

Tariska Péter dr.<sup>1</sup> és Paksy András dr.<sup>2</sup>

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Memória Klinika, Budapest  
(munkahelyi vezető: Nagy Zoltán dr.)<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Biometriai Csoport, Budapest  
(munkahelyi vezető: Paksy András dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** A demens betegek nagy részét nem, vagy csak a mentális hanyatlás késői stádiumában látja orvos. A szűrővizsgálatok jelentősége kiemelkedő. Tekintve a családorvos túlterheltségét, minél rövidebb idő alatt elvégezhető, mégis megbízható módszer szükséges ehhez. **Cél:** Vizsgálatuk célja a közelmúltban megalkotott, Mini-Cog nevű, 2–3 perc alatt elvégezhető teszt (Borson és mtsai, 2000) validitásának utánvizsgálata volt. **Módszer:** A szerzők az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Memória Klinikája ambulanciáján megjelent, az első szerző által két teljes év leforgása alatt, 1999. november 1. és 2001. október 31. között vizsgált összes beteg (n = 186) Mini-Mental State összpontszámát; a tesztből a három szóra visszaemlékezést (lehetséges érték 0–3 pont között), és az órateszt pontszámát (1: kóros, 2: határérték, 3: nem kóros) összesítették – utóbbi kettő a Mini-Cog két alkotóeleme. E teszt diagnosztikus megbízhatóságának jellemzése a szenzitivitás, specificitás, prediktív és diagnosztikus érték alapján történt, a Mini-Cog és Mini-Mental State összefüggését logisztikus regresszióval elemezték. **Eredmények:** Azt az algoritmust, mely szerint akik egy szóra sem emlékeznek vissza, vagy 1–2 szóra és az óratesztjük kóros, demensek, ≤ 24 pontos Mini-Mental State határ esetén mindig igaznak találták (szenzitivitás: 100%, specificitás: 80,9%); akkor is magas szenzitivitással jelezte a Mini-Cog a demenciát, ha a mentális hanyatlás határát ≤ 26 pontnál vonták meg (szenzitivitás: 98,8%, specificitás: 88,0%). A három szóra visszaemlékezés és órateszt kombinációja meghaladja a csak egyes vizsgálatokkal elérhető szenzitivitási és diagnosztikus megbízhatósági értéket. A szerzők a Mini-Cogon kívül mérlegelendőnek tartják azt is, hogy rövid vizsgálati repertoár része legyen a százból hetesével visszafelé számolás is: az igen magas összpontszámú Mini-Mental State eredménnyel rendelkezők között (29–30 pont) ezt a részfeladatot sokan nem tudták tökéletesen megoldani (7/11 = 64%). **Következtetés:** Ennek, a szerzők által ajánlott, három perc alatt elvégezhető egyszerű vizsgálatnak az alkalmazása esetén mentális hanyatlás gyanúja akár már a demencia előtti szakban (enyhe kognitív zavar) is sokszor felmerülhet. Családorvosi keretek közötti széleskörű alkalmazását ajánlják. Egyetértésben az 1999-ben közzétett hazai szakmai útmutatóval, a demencia ténye és oka megállapításához szakorvos (pszichiáter vagy neurológus) konzíliumának igénybevételét tartják szükségesnek. Ezt az országszerte egyre nagyobb számban nyíló demencia-szakrendelések nagyban segíthetik.

**Kulcsszavak:** demencia, enyhe kognitív zavar, Mini-Mental State, órateszt, Mini-Cog, demenciaszűrés, családorvosi gyakorlat

**Mini-Cog: a simple method for very brief screening of mental decline.** *Introduction:* Physicians do not detect majority of the demented people, and many patients appear only in an advanced stage of their mental decline at the first medical visit. Role of general practitioner is crucial; a brief and effective screening method can basically change the present situation. Borson et al (2000) has investigated a new, very brief method named Mini-Cog that consists of the combination of the 3-word recall and the clock-drawing test. *Aim* of the present study was to evaluate this method in Hungarian patient population. *Methods:* Authors have analysed the charts of patients examined by the first author in the outpatient part of the Memory clinic of the National Institute of Psychiatry and Neurology in a 2-year interval (between 11. 01. 1999 and 31. 10. 2001). Data of 186 patients were analysed. From the Mini-Mental State the total score, score of three-word recall (possible scores between 0-3), serial counting backward with 7 from 100 were taken into consideration; the clock-drawing test was analysed quantitatively (1 = failure, 2 = borderland, 3 = acceptable solution). *Results:* The algorithm which considers the patient demented if she or he does not remember of any word, or remembers only of 1-2 and the clock-drawing is pathologic, has a high sensitivity (100%) and specificity (80,9%) in cases using the ≤ 24 Mini-Mental State value, while the sensitivity and specificity is 98,8% and 88,0% respectively if drawing the limit at ≤ 26 points. Combination of the two tests (word-recall, clock drawing) gives a better value than either of them alone. Based on their experiences they propose to apply in a short test the serial backwards with seven from 100 too, while patients with very high Mini-Mental State scores (29-30) not infrequently can not perfectly solve this subtest (7/11 = 64 p.c.). *Conclusion:* In agreement with the Hungarian Protocol for diagnosing and treating dementias (1999) authors stress the importance of the consultation with a specialist (neurologist or psychiatrist) in cases of suspected dementia to reveal the underlying disease.

**Key words:** dementia, mild cognitive impairment, Mini-Mental State, clock-drawing test, Mini-Cog, screening of dementia, GP praxis



A kognitív hanyatlás kifejezett mértéke, a demencia kiemelkedően a 65 évesnél idősebbek körében gyakori. Európai multicentrikus vizsgálat szerint e lakosság körülbelül 10%-a demens (10). A korai stádiumban történő felismerés ma különösképp fontos, egyre nagyobb figyelem fordul a demenciát megelőző tünetcsoport, az enyhe kognitív zavar felé (16).

A szűrés jelentősége elsődleges, ebben meghatározó szerepe van a rövid idő alatt elvégezhető tesztvizsgálatoknak (9). Az egyszerű, gyors vizsgálatok „toplistáját” évtizedek óta a kb. 8–10 perc elvégezhető Mini-Mental State (továbbiakban a nemzetközi gyakorlatban elterjedt rövidítéssel MMS = Mini-Mental State) vezeti (6). Hazai standardizálását *Jan-ka és mtsai* (7) végezte el 1989-ben: eszerint a 30 pontos lehetséges összteljesítményből 24 pont esetén lehet demenciát véleményezni. Nemzetközi gyakorlatban is általában ez a kritikus határérték, újabban azonban többen 26 pontnál vonják meg a határt.

A gyors tájékozódó vizsgálatok sorában egyre nő az órateszt népszerűsége. Az órarajz vizsgálatára először *Crutchley* hívta fel a figyelmet 1953-ban, a parietalis lebenyről írt monográfiájában (5). Az érdeklődés 1986-tól élénkült meg a vizsgálat iránt: *Shulman és mtsai* (12) ekkor közölte az első olyan próbálkozást, mely a validálást tűzte ki célul; összefüggést találtak az órarajz bizonyos fajta hibái és a kognitív hanyatlás mértéke között. A módszer hazai felmérés szerint is értékes eljárás a demencia detektálásában (8).

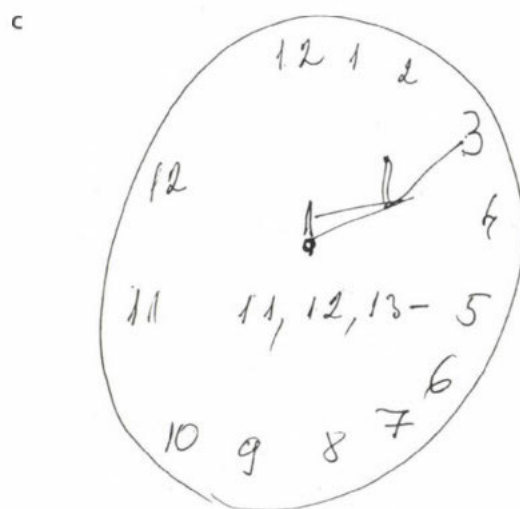
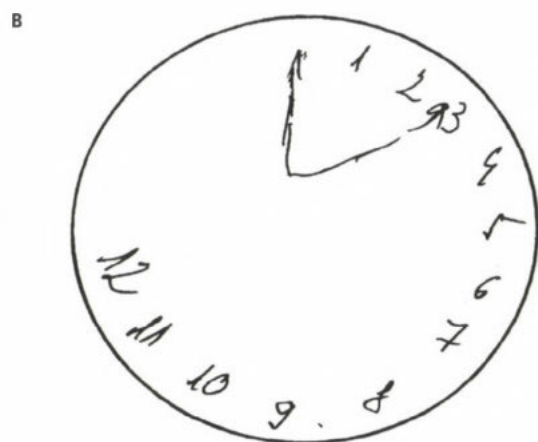
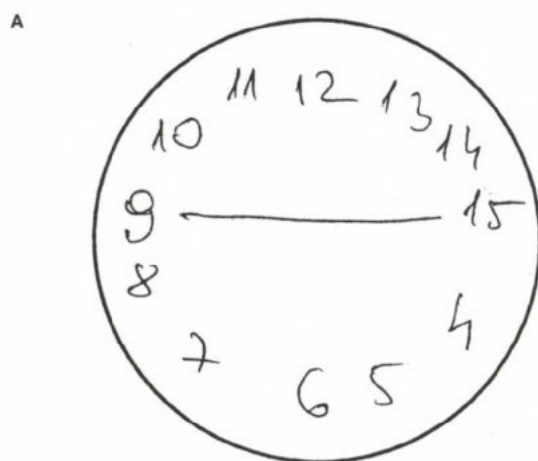
Három szóra történő visszaemlékezés és az órateszt kombinációjával 2–3 perc alatt elvégezhető, hatékony módszert alakítottak ki a közelmúltban, mely kellően érzékeny a demencia kimutatására. (4). A módszert Mini-Cog-nak nevezték el.

## Célkitűzés

Vizsgálatunk célkitűzése annak megítélése saját tapasztalat alapján, hogy a Mini-Cog-módszer kellő megbízhatósággal jelzi-e a demenciát; csak a demenciát, vagy már az enyhe kognitív zavart is, mindezek alapján ajánlható-e, és ha igen, milyen formában szűrés céljára családorvosoknak.

## Betegek és módszer

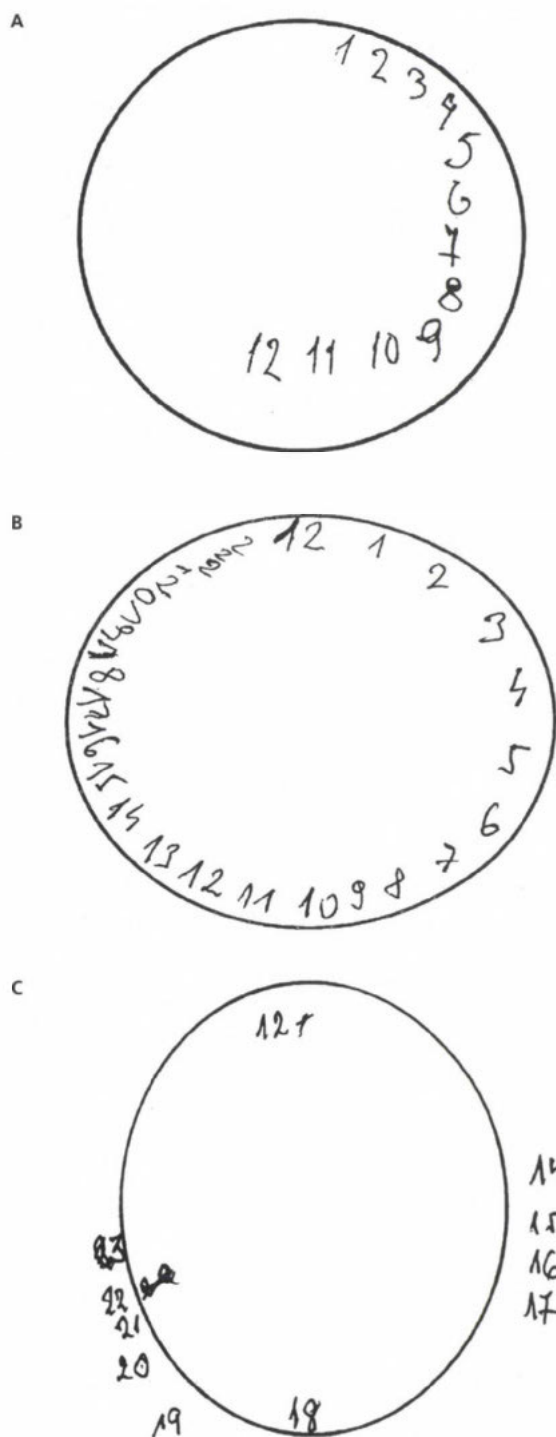
Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet 1992 óta működő speciális részlege, a Memória Klinika járó betegeinek meghatározott részét vizsgáltuk. Két év alatt, 1999. 11. 01 és 2001. 10. 30 között az első szerzőnél vizsgálaton megjelent valamennyi olyan beteg adatát összesítettük, akikenél az MMS és az órateszt is elvégezhető volt. A bete-



1. ábra: (A) 61 éves nőbeteg; több hónapja fennálló emlékezőti panaszok miatt került sor vizsgálatára. Klinikai diagnózis: enyhe kognitív zavar, vascularis encephalopathia talaján. MMS: 29, három szóra emlékezés: 2. Órarajzán a 12/24-es rendszer közötti változás az eltérés. (B) 73 éves, Alzheimer-kórban szenvedő nőbeteg, MMS: 23; három szóra emlékezés: 0. Óra rajzon a helykitöltés és a mutatók elrendezése – részben következményes – zavara látható. (C) 69 éves, Alzheimer-kórban szenvedő férfi beteg, MMS: 21, három szóra emlékezet: 0. Órarajzon perszeveráció, feladattartás csökkenésének jelei észlelhetők (11-nél újakezdi a számokat), későbbi felszólításra rajzolja be a mutatókat, bizarr többletproduktummal

Rövidítések: MMS = Mini-Mental State





2. ábra: Kóros órarajzok. (A) 70 éves, szubdomináns féltekei túlsúlyú, multifokális vascularis laesioi következtében kialakult vascularis demenciában szenvedő nőbeteg, MMS: 21, 3 szó felidézés eredménye: 0. Órarajz a bal térfél elhanyagolását (neglect) tükrözi, amely a jobb féltekei laesio következménye. (B) 78 éves, frontális lebenyi primer degeneratív demenciában szenvedő nőbeteg; vizsgálatánál enyhe aphasia, perseveratio, moriás hangulat, munkamemória nagyfokú csökkenése észlelhető; MMS: 20, három szóra emlékezés: 0. Órarajzon részben perseveráció, részben az tükröződik, hogy elfelejtette, mi volt a feladat. (C) 56 éves, magasan kvalifikált, Alzheimer-kórban szenvedő beteg súlyosan kóros órarajza (MMS: 23, három szóból 2-re emlékszik helyesen vissza). Több szám az óralapot jelképező körön kívülre került (konstruktív apraxia)

gek átvizsgálása az 1999-es hazai szakmai protokoll (1) alapján történt. Az MMS vizsgálatból az összpontszámot, a három szóra történő visszaemlékezés rész pontértékét (lehetséges érték: 0–3, a felidézett szavak számától függően) vizsgáltuk. Az MMS szempontjából kiválóan teljesítőknél a 100-ból hetesével visszafelé számolási feladat végrehajtását is tekintetbe vettük.

A három szóra történő visszaemlékezés vizsgálata úgy történik, hogy a vizsgáló a következőket mondja a vizsgált személynek: „Három szót fogok mondani. Kérem ismételve meg hangosan ezeket a szavakat és jegyezze meg őket, mert később majd arra fogom kérni, hogy emlékezzen vissza rájuk!” A három szó tetszőleges főnév.

Az MMS eredeti változatában a citrom, labda, kulcs, ezt lehet, sőt vizsgálatisméltéskor szükséges is más szavakkal felcserélni. Fontos, hogy ezek a szavak logikai kapcsolatba ne legyenek hozhatók, mert ez a megjegyzést nagyban segítheti.

Az órarajzot úgy vizsgáltuk, hogy megkértük a vizsgált személyt, hogy előre rajzolt kb. 15 cm átmérőjű körrel képzelje el, hogy egy óra számlapja, és rajzolja be körbe a számokat, majd az óramutatókat úgy, hogy az idő  $\frac{3}{4}$  3 legyen. A teljesítmény értékelése globális megítélés alapján történt 3 és 1 pont között: 3 pont: számrendezés és mutatók helyzete megfelelő, az, hogy az óra  $\frac{3}{4}$  3-at mutat egyértelműen megállapítható; 2 pont: a feladat megoldása csak többé-kevésbé jó, például a számrendezés szembe-tűnő aránytalanságot mutat; 1 pont: a feladatmegoldás nem jó: attól kezdve, hogy az óra nem a kért időt mutatja a deficittek széles tárháza lehetséges. Illusztratív példákat az 1 és 2. ábrán mutatunk be.

A Mini-Cog-vizsgálat a három szóra visszaemlékezésből és órarajzból állt össze. E vizsgálatok pontértékéből összpontszámot is alkottunk, ennek lehetséges értékei 1–6 pont között volt (legrosszabb teljesítmény az 1 pont: órarajz nem jó, egy szóra sem emlékszik vissza a háromból).

Fenti adatokat Access adatbázisban rögzítettük. A Mini-Cog-teszt statisztikai megbízhatóságának jellemzése a szenzitivitás, specificitás, a pozitív és negatív, valamint a diagnosztikus érték számításával történt. A prediktív értékek számolásánál a prevalenciát nem vettük figyelembe. A Mini-Cog és MMS összefüggését logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

## Eredmények

Az adott időszakban 186 betegnél került sor a vizsgálatokra. A kórosi diagnózisok megoszlását az 1. táblázatban mutatjuk be. A vizsgáltak leíró jellegzetességeit a MMS értéke szerinti  $\leq 24$ , ill.  $\leq 26$  pontnál megvont határ esetén a 2. táblázatban mutatjuk be. A betegek életkori megoszlása: MMS  $\leq 24$ : 71,8 év (41–87); MMS  $> \leq 24$ : 61,9 (20–90); MMS  $\leq 26$ : 72,2 (41–87),  $> 26$ : 60,6 (20–90).

Az órateszt eredménye végső összesítéseknél a határlelet (2 pont) és kóros eredményt (1 pont) egy csoportba vonva, mint nem kifogástalan megoldást összesítettük. Megjegyezzük azt, hogy az egyértelműen nem besorolható órateszt csak csekély kisebbséget ( $9/186 = 4,8\%$ ) tett ki. A vizsgálati eredményeket, az egyes vizsgálatok szenzitivitását, specificitását és prediktív értékét a 3 és 4. táblázatban, a logisztikus regressziószámítás eredményét az 5. táblázatban mutatjuk be.



1. táblázat: A vizsgáltak kórok szerinti megoszlása

Diagnózis	Esetszám	%
Alzheimer-kór	46	24,7
Vascularis demencia, vagy – encephalopathia	45	24,2
Alzheimer-kór és cerebrovascularis betegség együttesen	25	13,4
Frontális lebenyi demencia	6	3,2
Egyéb organikus zavar (poszttraumás encephalopathia: 4, Parkinson-kór: 2, alkoholos kóreredit, aneurysmaruptura utáni állapot, epilepszia, normotensív hydrocephalus, tumor: 1–1 esetben)	11	5,9
Nem organikus fő diagnózis (depresszió: 19, neurotikus zavar: 2)	21	11,3
Nincs neuropszichiátriai betegség	12	6,5
A vizsgálat idején a kórisme egyértelműen nem lezárható	20	10,8

2. táblázat: A vizsgáltak leíró jellegű adatai

	MMS ≤ 24 átlag ± S. D.	MMS > 24 átlag ± S. D.	MMS ≤ 26 átlag ± S. D.	MMS > 26 átlag ± S. D.
Esetszám	76	110	86	100
MMS átlag ± S.D.	19,4 ± 4,2	28,5 ± 1,4	20,1 ± 4,4	28,8 ± 1,0
Három szóra emlékezés	0,26 ± 0,60	2,12 ± 0,93	0,30 ± 0,65	2,27 ± 0,78
Órateszt	1,24 ± 0,63	2,61 ± 0,77	1,30 ± 0,69	2,69 ± 0,71
3 szó és órateszt összpontszám	1,57 ± 0,88	4,73 ± 1,35	1,12 ± 0,32	4,96 ± 1,10

3. táblázat: Vizsgálati eredmények (referencia minősítés MMS ≤ 24)

Minősítési kritérium	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pozitív prediktív érték (%)	Negatív prediktív érték (%)	Diagnosztikus érték (%)
3 szó = 0	81,6	92,7	88,6	87,9	88,2
3 szó = 0–1	92,1	77,3	73,7	93,4	83,3
3 szó = 0–2	100,0	41,8	54,9	100,0	65,6
Óra = 1	86,8	82,7	77,6	90,1	84,4
Óra = 1–2	87,2	78,2	73,9	89,6	81,9
3 szó = 0, óra = 1–2	71,1	95,5	91,5	82,7	85,5
3 szó és óra kombináció	100,0	80,9	78,4	100,0	88,7
3 szó + óra pontszám	100,0	81,8	79,2	100,0	89,2

4. táblázat: Vizsgálati eredmények (referencia minősítés MMS ≤ 26)

Minősítési kritérium	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pozitív prediktív (+) érték (%)	Negatív prediktív (–) érték (%)	Diagnosztikus érték (%)
3 szó = 0	80,2	99,0	98,6	85,3	90,3
3 szó = 0–1	89,5	82,0	81,1	90,1	85,5
3 szó = 0–2	100,0	46,0	61,4	100,0	71,0
Óra = 1	82,6	86,0	83,5	85,1	84,4
Óra = 1–2	87,2	83,0	81,5	88,3	84,9
3 szó = 0, óra = 1–2	68,6	100,0	100,0	78,7	85,5
3 szó és óra kombináció	98,8	88,0	87,6	98,8	93,0
3 szó + óra pontszám	95,3	88,0	87,2	95,7	91,4

5. táblázat: A logisztikus regresszió eredményei

A logisztikus regresszió független változói	A regressziós model szignifikanciája ( $\chi^2$ )	
	MMS ≤ 24	MMS ≤ 26
3 szó	135,2***	169,9***
Óra	98,2***	103,3***
3 szó + óra	158,0***	183,4***
3 szó + óra, összpontszám	174,1***	209,0***

\*\*\* p < 0,0001

## Megbeszélés

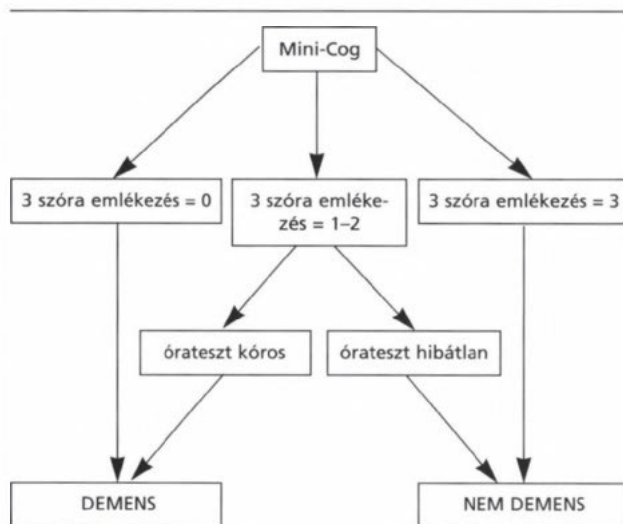
A dementiaellátás az elmúlt öt évben sokat fejlődött hazánkban. Egyetemi klinikákon, de több kórházban is (csak példaként említve: Jahn Ferenc Kórház Memória Ambulancia, kecskeméti megyei-, nagykanizsai városi kórház) egymás után nyílnak kognitív hanyatlásban szenvedőket fogadó központok. A vizsgálatra kerülők számával azonban nem lehetünk



elégedettek: az abszolút számhoz mérten nagyon kevés demens beteg kerül orvosi vizsgálatra, főleg a mentális hanyatlás korai szakában. Hasonló tendencia figyelhető meg egyébként számos olyan nyugati országban is, ahol régóta nagyszámú dementiaközpont működik (Amerikai Egyesült Államok, Kanada, Nagy-Britannia stb.). Sokat – és joggal – hivatkozott alap mindenhol, de nálunk különösképp, hogy a túlterhelt családorvosnak nincs lehetősége időigényes vizsgálatok elvégzésére. Az utóbbi években egyre erőteljesebben fogalmazódott meg igény a MMS-nél még rövidebb idő alatt elvégezhető vizsgálatok iránt. Ebből a célból született meg a „7-perces szűrés” (14), mely igényes, de a MMS-nél bonyolultabb vizsgálat (az órateszt ennek is részét képezi).

Az impresszionálisan rövid idő, 2–3 perc alatt elvégezhető Mini-Cognak két összetevője van. Egyik az *órateszt*. Shulman (13) a közelmúltban összegezte az értékelés eddig közölt módszereit. A globális benyomáson alapuló gyors és alapjában kvalitatív megítéléstől az igen bonyolult kvantitatív módszerekig a skála igen széles. Hazánkban a *Sunderland és mtsai* (15) kidolgozta változatból kiindulva, a számok elrendezését és a mutató helyzetét 10 pontos skálán értékelő módszer terjedt el (*Kálmán és mtsai*, 8). Ez azonban a mindennapi gyakorlatban, ha a szűrés a cél, túl bonyolult: a szűrővizsgálatok legnagyobb erőnye a gyors kivitelezhetőség és értékelhetőség. Ennek órateszt esetén a globális megítélés jobban megfelel. Természetesen a – főként hosszmetriai elemzésre centráló – tudományos kutatás célkitűzései ettől eltérőek; ez a megközelítésmód azonban nem képezi jelenleg vizsgálatunk tárgyát. A neuropszichiátriai – neuropszichológiai vizsgálatok esetén különös jelentősége van a személyes vizsgálatnak. Az órateszt esetén nemritkán tapasztalhatjuk azt, hogy ha csak a végeredményt tekintjük, a teljesítmény szinte kifogástalan. Ha viszont a vizsgálat időtartamát és a beteg megoldási stratégiáját is figyeljük, a szemünk előtt tárulhat fel az a súlyos gond, amivel új feladathelyzetben meg kell küzdenie: tétován forgathatja a papírt, ötletszerűnek imponáló sorrendben, lassan, nehézkesen írja be a számokat és a többi. Az órarajz abból a szempontból is nagyon jó „szűrő”, mert igen egyszerűnek látszik, de sokfajta képesség kell kifogástalan teljesítéséhez: 1. a mentális hanyatlás egyik kulcsfontosságú tünete az executív működések zavara, azaz a cselekvés előre tervezése, a feladat kellő ideig munkamemóriában megtartásának stb. kudarca tárul fel sokszor; ezenkívül 2. a megfelelő szintű tér elrendezés, 3. konstruktív praxis és 4. az időélmény is szükséges a gyors feladatmegoldáshoz.

A Mini-Cog másik alkotója, a három szóra történő *szabad felidézés* a dementiák kulcsfontosságú tünetére, a megjegyző emlékezetre centrál. Ennek zavara a legtöbb dementia esetén valóban szembetűnő és korai jel. Betegeinkben is jelentős zavart detektáltunk, kognitív állapotuk súlyosságától függő mértékben. Kiemeljük azt, hogy – miként az órarajz is – ennek az egyszerű feladatnak a kudarca már a jó MMS teljesítményű, enyhe kognitív zavar tünetcsoportjában szenvedőknél is megjelenik!



3. ábra: A Mini-Cog értékelésének algoritmusja

Borson és mtsai (4) egyszerű algoritmusban foglalják össze a Mini-Cog értékelését (3. ábra). Az 5 és 6. táblázat eredményei alapján megállapítható, hogy ez  $\leq 24$  pontos MMS- határ esetén messzemenően igaz: aki egy szóra sem tudott visszaemlékezni, vagy csak 1–2 szóra és az óratesztje kóros volt, minden esetben ebbe a csoportba tartozott; a szenzitivitás 100%, a specificitás 80,9% volt; összpontszám kialakításával utóbbi 81,8%-ra javult. Ha a minősítést annak alapján állítjuk fel, hogy aki egy szóra se tud visszaemlékezni demens, a diagnosztikus érték 87,9%, egyedül az óratesztre alapozva 81,9%, míg a két vizsgálat kombinációja ezt felülmúlja (88,7%), a pontozásos összesítés további javulást eredményez (89,2%). Ha a határt 26 pontnál vonjuk meg, hasonló tendenciák tanúi vagyunk. Ebből az következik, hogy a kognitív hanyatlás enyhébb fokán is jelentős esély van arra, hogy betegeket szűrjünk ki e vizsgálatral.

Érdekes és igen figyelemreméltó a  $> 24$  pontos csoport. Az órateszt kórossága is, a szófelidézési képtenség is előfordult ebben a csoportban. A hazai standard szerint a dementia határa 24 pont; több nemzetközi vizsgálat azonban ezt 26 pontnál vonja meg. Saját tapasztalatunk utóbbi helyességét támasztja alá, elsősorban magas iskolai végzettségűeknél. Külön kiemeljük azt, hogy az MMS szempontjából kifogástalan, maximális, 30 pontos teljesítményt nyújtók között a 36 betegből 6-nál (17%!) enyhe kognitív zavar tünetcsoportját állapítottunk meg a corticalis vizsgálatok alapján. Ez alátámasztja azt az általános tapasztalatot, hogy bár az MMS a gyors tájékozódás kiváló eszköze, de a kifogástalan teljesítmény sem zárja ki a kezdődő mentális hanyatlás lehetőségét. Főként magasabb iskolai végzettségűeknél lehet ezt a fajta diszkrepanciát tapasztalni. További érdekes megfigyelés, hogy a 29–30 összpontszámú 11 olyan beteg közül, akinek óratesztje nem volt kifogástalan, hétnél (64%) ez a teljesítmény „látszólag tökéletes” volt, amiatt, mert a figyelem és számolás részpróbában a hátulról visszafelé betűzést kifogástalanul oldották meg, így az itt kapható maximum pontszámot meg kellett adni, viszont 100-ból hetesével nem tudtak helyesen és leg-



## 6. táblázat: A kognitív hanyatlás rövid szűrővizsgálata

Feladat, instrukciók	Értékelés
Ismételjen meg és jegyezzen meg három szót! (Például: citrom, labda, kulcs) Számoljon százból hetesafelé visszafelé! (Ha addig hibátlan, 65-nél abba lehet hagyni) Órateszt (részleteket I. korábban)	Nem kerül értékelésre
Mi volt a három szó?	Kvalitatív jellegű (jó – nem megfelelő), magas iskolai végzettségűeknél (részleteket I. a szövegben) kóros – határlelet – nem kóros (1–2–3 pont: részleteket I. a szövegben) a helyesen felidézett szavak száma (0–3 pont)

alább 5 tagig visszafelé számolni! (Az erre a feladatra adható maximális 5 pontot azért kaphatták meg, mert a „világ” szó hátulról visszafelé betűzését hibátlanul oldották meg; a feladat értékelésénél a számolási, illetve betűzési feladatokból annak az értékét kell végül megadni, amelyiket a vizsgált személy jobban oldott meg). Tapasztalataink szerint ennek a részfeladatnak a nehézsége vetekszik a három szó felidézésével; a munkamemória tartalmát és hatékonyságát lehet vizsgálni segítségével. Értékeléséhez azonban nagy körültekintés szükséges. Bármilyen, ami a figyelemkoncentrációt rontja, e feladat kudarcát magyarázhatja: aktuálisan zajló testi betegség, fájdalom, exhaustio, vizsgálati helyzet okozta szorongás, depresszió, vagy zavaró külső körülmények és ezenkívül még nagyon sok egyéb ok lehetséges. Figyelembe kell azt is venni, hogy a számolási készség jelentős egyéni variabilitást mutat, ezt mai iskolarendszerünk csak tovább erősíteni látszik. Csak ha az a vizsgáló véleménye, hogy ezeknek az aspecifikus tényezőknek feltehetően nincs hatása, akkor lehet kórosként értékelni a feladatmegoldás kudarcát.

Napjaink nagy kihívása az enyhe kognitív zavar tünetcsoportja: sokak szerint a betegek 15–20%-ában egy éven belül dementia alakul ki (11). Főként neuropszichológiai és neuroradiológiai módszerekkel próbálják meg kiválasztani azokat, akik fokozottan veszélyeztetettek dementia kialakulására. A neuropszichológiai vizsgálatok között a szabad felidézésnek, a szólista tanulásának, a szögördülékenység (szófluencia) és a kivitelező (executiv) működések vizsgálatának tulajdonítanak nagy jelentőséget (3). Ezek közül több egyszerű módszerrel is vizsgálható: ennek egy lehetősége a három szóra történő visszaemlékezés (szabad felidézés) és az órateszt (executiv működések). Ellentmondásos egyelőre ennek a tünetcsoportnak a megítélése: van olyan mértékadó klinikustól származó ellenvélemény is, amely szerint e szindróma esetén idősek 40–80%-ában több éven belül sem tapasztalható progresszió a kognitív tünetekben (2). Ennek az ellenmondásnak megítélésünk szerint az lehet a feloldása, ha nem homogén csoportként szemléljük az enyhe kognitív zavarban szenvedőket. Ha az egyik csoportba az egyértelműen lezárhatónak tartható kóros beteget (poszttraumás, szélütés után kialakult, alkoholos eredetű stb.) soroljuk, ebben – főleg ha az ártó ágens kiküszöbölhető, vagy az újabb inzultus megelőzhető – a kognitív zavar romlása nem várható. Az egyértelműen nem lezárt okú csoportba viszont nagy számban kerülnek olyanok, akiknél primer degeneratív folyamat gyanúja fennáll,

itt nyilvánvaló, hogy jelentős arányú rosszabbodás várható, akár egy éven belül is. Itt hívjuk fel külön a figyelmet arra, hogy a kóros diagnózist 20 esetben (11%) nem tartottuk lezárhatónak: 13 beteg szindromatológiai diagnózisa enyhe kognitív zavar, négyéves ú. korfüggő feledékenységi volt: dementia irányában evolúció alapos gyanúja állt fenn náluk, míg annál a 3 betegnél, akinek tünettani diagnózisa organikus pszichoszindróma volt, induló frontális lebenyi dementia lehetősége merült fel.

## Következtetések

1. A gyors, előzetes képzést nem igénylő Mini-Cog vizsgálatot igen megbízhatónak találtuk dementia szűrésére: az általunk vizsgált, MMS alapján dementia övezetbe eső beteg valamennyijére igaz az, hogy aki vagy a három szóból egyre sem emlékezik, vagy az óratesztje kóros, demens.

2. Az enyhe kognitív zavar, sőt akár a MMS szempontjából „egészségesek” nem elhanyagolható részénél is zavar mutatkozik a szófelidézésben és/vagy óratesztben. Feltételezzük, hogy az e tekintetben kóros produkciójú betegeknek a kognitív tünetek progressziója várható. Ez a megállapítás csak további követéses vizsgálattal lesz alátámasztható, vagy megkérdőjelezhető.

3. Magas iskolai végzettségűek esetén a Mini-Cog mellett igen értékes MMS-részpróbának tartjuk a százból hetesafelé visszafelé számolást, mely korai hanyatlásjelző lehet. Ennek a tesztnek a részletes vizsgálata a jelen munkának nem volt tárgya, e megállapítást és javaslatot most csak a tízéves tapasztalat és a jelenlegi anyag adatai támasztják alá, ezt a véleményünket további vizsgálat kell majd megerősíteni.

4. Fentiek alapján a 6. táblázatban összegezett vizsgálatot ajánljuk családorvosok figyelmébe. Értékelése a három szóra visszaemlékezés és az órateszt alapján (Mini-Cog), a számolási feladat nehézség nélkül végrehajtásának figyelembevételével történik.

4. A gyors tesztekre önmagukban sem tünettani, de még kevésbé kóros diagnózis sem alapozható, ez nem is feladatuk. Ha kóros eltérés mutatkozik a fenti, iskolai végzettségtől – ritka kivételtől eltekintve – függetlenül elvárhatóan hibátlanul teljesíthető tesztekben, a betegeknek pszichiáter vagy neurológus szakorvos konzultációja szükséges további vizsgálatok megtervezése és a diagnózis felállítása céljából.



**IRODALOM:** 1. Ajánlás a demenciák átvizsgálására és kezelésére. Szakmai Kollégiumi állásfoglalás. Psych. Hung., 1999, 14, 562-578. – 2. Akins, P. T.: Does mild cognitive impairment represent early-stage of Alzheimer disease? Arch. Neurol., 2001, 58, 1705-1706. – 3. Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R. és mtsai: Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. J. Int. Neuropsychol. Soc., 2001, 5, 631-639. – 4. Borson, S., Scanlan, J., Brush, M. és mtsai: The Mini-Cog: A cognitive 'vital sign' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int. J. Geriatr. Psych., 2000, 15, 1021-1027. – 5. Critchley, M.: The parietal lobes. Arnold Publ. Ltd., London, 1953. – 6. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R.: „Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiat. Res., 1975, 12, 189-198. – 7. Janka Z., Somogyi A., Maglóczy E. és mtsai: Demencia szűrővizsgálat kognitív gyorsteszt segítségével. Orv. Hetil., 1988, 129, 2797-2800. – 8. Kálmán J., Maglóczy E., Janka Z.: Óra rajzolás teszt: gyors és egyszerű demencia szűrő módszer. Psych. Hung., 1995, 10, 11-18. – 9. Linka E., Kispál Gy., Barikó Gy. és mtsai: Demencia szűrővizsgálat egy budapesti háziiorvosi praxisban. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2000, 4, 403-405.

– 10. Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L. és mtsai: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000, 54 (suppl. 5), S4-9. – 11. Petersen, R. C.: Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. Neurologia, 2000, 15, 93-101. – 12. Shulman, K. I., Shedletsky, R., Silver, I. L.: The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. Int. J. Geriatr. Psych., 1986, 1, 135-140. – 13. Shulman, K. I.: Scoring systems for clock-drawing. Int. Psychogeriatr., 2001, 13 (suppl. 2), 38S. – 14. Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B. és mtsai: A 7 minutes neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. Arch. Neurol., 1998, 55, 349-355. – 15. Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M. és mtsai: Clock drawing in Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc., 1989, 37, 725-729. – 16. Tariska P.: Az enyhe kognitív zavar tünetcsoportja jelentősége. Háziorvos Továbbképző Szemle 2000, 5, 244-246.

(Tariska Péter dr., Budapest, Hűvösvölgyi út 116. 1021)

# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

## Helmintológia

Az állatok és az ember féregélesztők okozta bántalmai

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

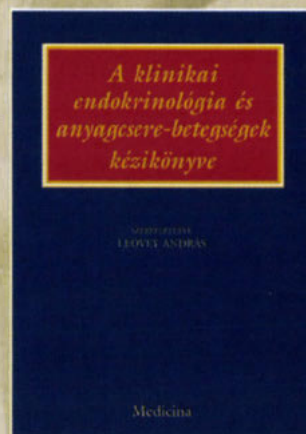
Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 6300 Ft

## A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

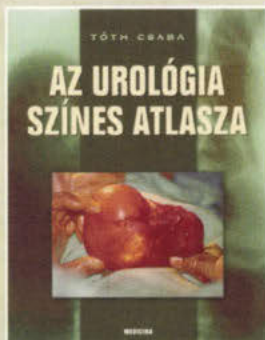
E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórkepekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezőket, valamint 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 MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



**Tóth Csaba:**  
**Az urológia színes atlasza**

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

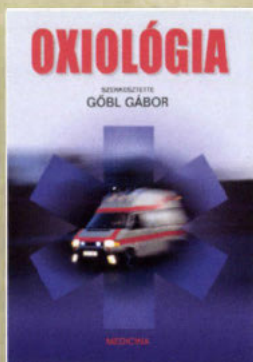
Formátum: 202 x 226 mm Terjedelem: 104 oldal Bolti ár: 2700 Ft

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

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

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

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



**Oxiológia**  
Szerkesztette: Góbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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



## Akut porphyriák a differenciáldiagnosztikában

Tasnádi Gyöngyi dr., Bor Márta dr., Pusztai Ágnes dr. és Székely Edit

MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet, Budapest

Országos Porphyria Központ (részlegvezető főorvos: Tasnádi Gyöngyi dr.)

Az akut porphyriákra jellemző tünetcsoport a hem bioszintézisében szereplő enzimek öröklődő csökkent aktivitása talaján alakul ki, ha valamilyen belső vagy külső tényező is gátolja a hem bioszintézisét, vagy fokozza az amúgyis csökkent mennyiségben keletkező hem felhasználását. Ezen indukáló tényezők közül legfontosabbak a gyógyszerek. Így a gyógyszerrendelés minden, még fel nem ismert, akut porphyriás beteg vagy hordozó számára komoly kockázatot jelent. Nagyon fontos tehát az akut porphyriás betegek és hordozók minél korábbi felismerése és gondozása, mert ezzel a gyakran életet is veszélyeztető akut tünetcsoport kialakulása megakadályozható. Az akut porphyriák felismerése azonban nehéz. Talán a legjellemzőbb az az ellentmondás, ami az igen súlyosnak elmondott panaszok és a negatív vizsgálati eredmények között fennáll. Igen heves, görcsös hasi fájdalmak, az időnkénti hányinger, hányás, végtaggyengeség, érzészavar kezdetben a legjellemzőbbek. A betegség felismerését is segítő, specifikus tünetek – vörös vizelet ürítése, hyponatraemia, tachycardia, hypertonia, subileus, akut psychosis, fokozatosan kialakuló alsó, majd felső végtag paresis – már csak előrehaladott fázisban észlelhetők. Gyakori a gyors progresszió, napok, esetleg órák alatt a Landry-típusú paralyssit légzésbénulás követi, vagy súlyos ritmuszavar vezethet halálhoz. Porphyria gyanúja esetén a beteget olyan osztályra kell irányítani, ahol azonnal rendelkezésre állnak az egyes akut porphyriafajták diagnosztizálásához elengedhetetlen speciális biokémiai vizsgálati módszerek – porfirin-előanyagok és porfirinek, valamint izomérjeik kvantitatív meghatározása vizeletből és székletből, vörösvérsejt-protoporfirin, plazmaporfirin, enzimaktivitások meghatározása – és mód van a diagnózis felállítását követően hemarginat azonnali alkalmazására is, ha szükséges. Mindez rendelkezésre áll az Országos Porphyria Központban.

**Kulcsszavak:** akut porphyriák, diagnózis, differenciáldiagnózis

**Acute porphyrias in differential diagnosis.** The characteristic symptoms for acute porphyrias are caused by the inherited decreased activity of the enzymes of the heme biosynthesis pathway. Usually there is an exogenous or endogenous factor inhibiting the heme biosynthesis or increasing the consumption of heme produced in already decreased amount. The most important precipitating factors are the therapeutic drugs. Therefore, certain therapeutic drugs ordered for carriers or patients with acute porphyria are serious risk factors. It is very important to identify patients and carriers with acute porphyria as early as possible and to make a close follow-up so the development of the symptoms of the life threatening acute attack could be prevented. It is very difficult to suspect the diagnosis of acute porphyria. There is a very characteristic discrepancy between the serious complaints and the actual clinical findings. The severe cramping abdominal pain, nausea, vomiting, muscle weakness of the limbs and sensory loss are the main signs at the beginning. The specific symptoms which help to establish the diagnosis – red-colored urine, hyponatremia, tachycardia, hypertension, subileus, acute psychosis, gradually developing paresis of the lower and then the upper limbs – are characteristic for the later phase of the acute attack. Very often there is a rapid progression with Landry-type paralysis developing in days or even in hours, following respiratory paralysis or serious arrhythmia is the cause of the death. In case of suspicion of acute porphyria the patient should be directed to a department where the specific laboratory methods – measurement of the porphyrin precursors, porphyrins and their isomers in urine and feces, quantitation of protoporphyrin in red blood cells, measurement of the plasma porphyrin and enzyme activity – to diagnose the different types of the disease and the immediate specific treatment with heme arginate are possible if needed. All of these are available in the National Porphyria Center.

**Key words:** acute porphyria, diagnosis, differential diagnosis

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

**Rövidítések:** AIP = akut intermittens porphyria; ALA dh. defekt porphyria = aminolevulin-sav-dehidratáz defekt porphyria; DALA = delta-aminolevulin-sav; HCP = hereditær coproporphyria; KP = koproporfirin; PBG = porfobilinogen; UP = uroporfirin; VP = variegata porphyria

Moore az akut porphyriákat farmakogenetikusan megbeszélésnek nevezi (17), mivel ezen öröklődő betegségek klinikai manifesztációja, a súlyos, életet veszélyeztető akut állapot kialakulása leggyakrabban gyógyszerek hatására következik be. A még fel nem ismert akut porphyriás beteg számára minden



**1. táblázat:** 10 akut fázisban osztályunkra felvett beteg megelőző kórházi kezelése a panaszok jelentkezésétől a porphyria diagnózis felvetéséig

Beteg	Kórházi osztályok	Műtét	Eltelt idő
1. 27 éves nőbeteg	belgyógyászat, urológia (műtét), belgyógyászat, pszichiátria, intenzív osztály	pyelotomia	6 hónap
2. 25 éves nőbeteg	sebészet (műtét), belgyógyászat, sebészet, ideggyógyászat, intenzív o. (tartós respirátorkezelés), neuroinfektológia	adhaesiolysis	2,5 év
3. 24 éves férfibeteg	belgyógyászat, pszichiátria, ideggyógyászat, intenzív o., ideggyógyászat, rehabilitáció, ideggyógyászat, belgyógyászat	nem történt	3 év
4. 43 éves nőbeteg	nőgyógyászat, belgyógyászat, sebészet (műtét), belgyógyászat, sebészet, belgyógyászat	explorativ laparotomia	1,5 év
5. 36 éves nőbeteg	sebészet, nőgyógyászat, belgyógyászat, intenzív o. (gépi lélegeztetés), nőgyógyászat, pszichiátria, belgyógyászat, intenzív o.	nőgyógyászati laparoscopia	9 hónap
6. 33 éves férfibeteg	belgyógyászat, belgyógyászat, sebészet (műtét), belgyógyászat	appendectomia	3 év
7. 27 éves nőbeteg	belgyógyászat, nőgyógyászat, pszichiátria, belgyógyászat, intenzív o., nőgyógyászat, pszichiátria	nem történt	13 hónap
8. 22 éves nőbeteg	sebészet, nőgyógyászat (műtét), belgyógyászat, intenzív o., belgyógyászat	oophorectomia	2 hónap
9. 30 éves nőbeteg	belgyógyászat, belgyógyászat, nőgyógyászat, sebészet, belgyógyászat	nem történt	1 év
10. 16 éves nőbeteg	belgyógyászat, sebészet, ideggyógyászat, belgyógyászat, nőgyógyászat, sebészet, belgyógyászat, ideggyógyászat	nem történt	13 hónap

gyógyszerrendelés, orvosi beavatkozás komoly kockázatot jelent, ezért kell törekedni a betegség minél korábbi diagnosztizálására.

Az akut porphyriák felismerése nehéz, az intermittálisan jelentkező, változatos tünetcsoport sok más betegséget utánozhat, és a szokásos diagnosztikus módszerek sem segítenek. A betegek első alkalommal általában nem belgyógyászaton jelentkeznek, hanem leggyakrabban nőgyógyászati és sebészeti osztályokon. Miután rutin fizikális vizsgálattal és a szokásos közös vizsgálatokkal kóros eltérés nem mutatható ki, a betegeket rendszerint neurológiai vagy pszichiátriai osztályra irányítják. Gyakran hónapok, esetleg évek telnek el, míg az akut porphyria lehetőségére felmerül, s közben az elkerülhetetlen tüneti terápia (analgeticumok, sedatívumok) mellett a betegség gyorsan progrediál. Ezért fordulhat elő, hogy minden évben 1–2 beteg már igen súlyos állapotban jut megfelelő kezeléshez, vagy csak későn derül ki, hogy valójában akut porphyriáról volt szó.

Táblázatban foglaltuk össze 10 akut fázisban felvett beteg útját az első panaszok jelentkezésétől az akut porphyria lehetőségének felvetéséig, annak bizonyítékául, hogy az akut porphyriáknak szerepelniük kell nemcsak a belgyógyászati, hanem a sebészeti, nőgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai differenciáldiagnosztikában is (1. táblázat).

Az akut porphyriák előfordulása országonként nagyon változó. Európai országokban a hordozók és betegek számát általában 2:10 000-re becsülik (24), de Észak-Svédországban 1:500, Franciaországban 1:1675. Tishler és mtsai pszichiátriai betegek között lényegesen gyakoribbnak találták. USA-ban az akut intermittens porphyria előfordulás pszichiátriai betegek között 2,1:1000 (2).

Hazánkban jelenleg az ismert betegek és hordozók száma csupán 370–400 fő, tehát sok a még fel nem ismert beteg, megjelenésükre számítani kell.

## Hembioszintézis és az akut porphyriák

Az akut porphyriák a hem bioszintézisében szereplő enzimek öröklődő csökkent aktivitásának következményei (1. ábra).

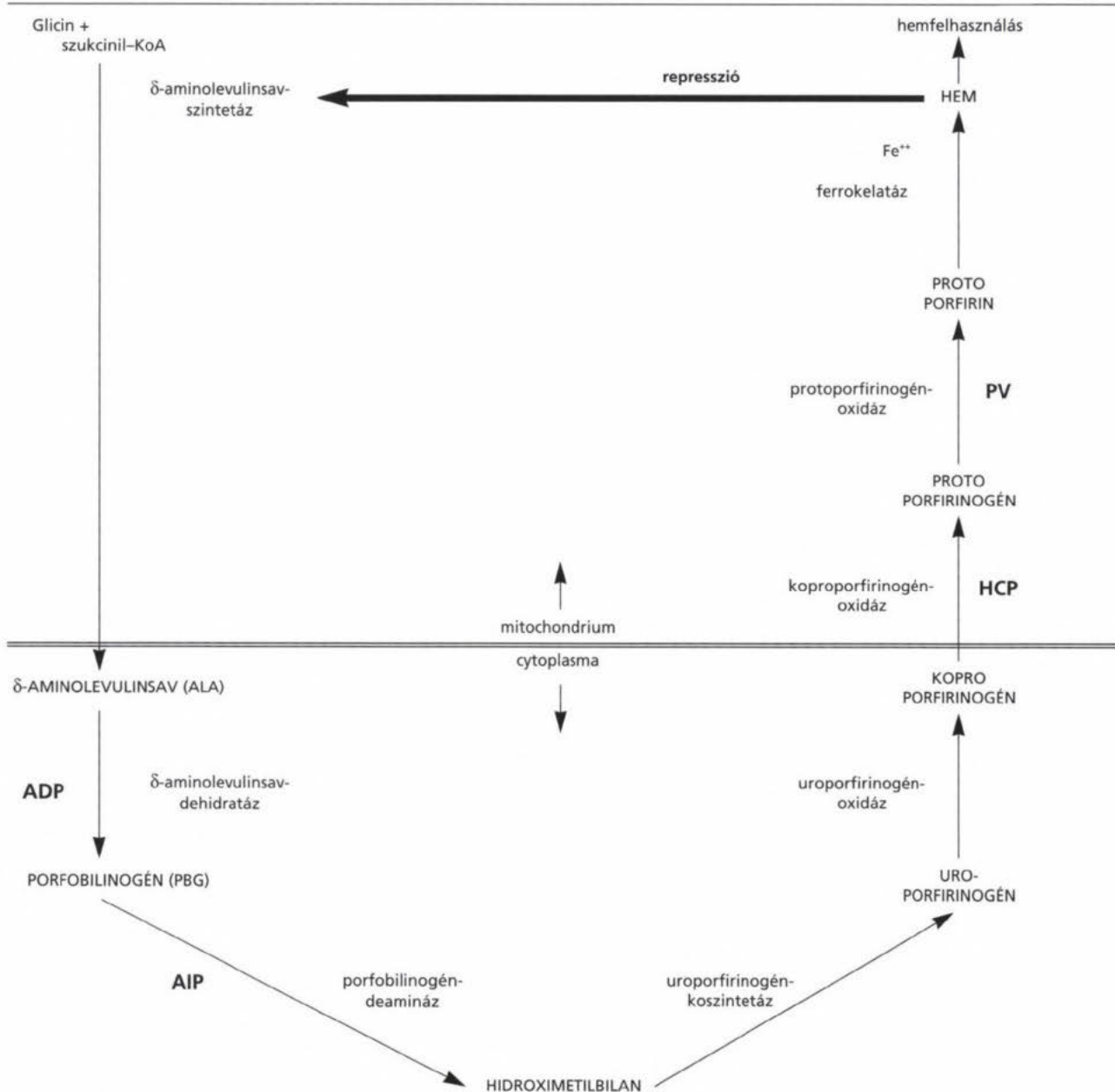
A hem bioszintézisének első és meghatározó enzime az ALA-szintetáz, végterméke a hem, mely részben mint a hemfehérjék prosztetikus csoportja használandó fel, részben az intracellularis szabad hem poolba kerül és negatív feedback hatást gyakorol az ALA-szintetáz enzimre. A folyamat első és utolsó 3 lépése a mitochondriumban zajlik, a közbeeső lépések a cytoplazmában. Az enzimaktivitás csökkenésének következtében hemhiány alakul ki, mely kezdetben csak olyan mértékű, hogy a rendelkezésre álló hem mennyisége még elegendő a negatív feedback hatás fenntartására. Ha azonban valamilyen belső vagy külső tényező [ún. indukáló tényező, leggyakrabban gyógyszer (23)] a hem felhasználását fokozza, vagy az enzim működését tovább csökkenti, a hemhiány nő, a negatív feedback hatás csökken és az ALA-szintetáz enzim aktivitása fokozódik. Ennek következtében a csökkent aktivitású enzim előtt termelődő metabolitok felszaporodnak, és fokozott mértékben ürülnek, víz-, ill. zsírolékonyságtól függően a vizelettel, ill. a széklettel (2, 17, 24).

## Az akut porphyriák fajtái

Attól függően, hogy melyik enzim működése csökken, négy akut porphyriafajtát különböztetnek meg (2. táblázat).

Akut intermittens porphyria esetén az öröklődő információt a 11-es, hereditaer coproporphyriánál a





1. ábra: Hembioszintézis és akut porphyriák

ADP = δ-aminolevulinsav defekt porphyria (Doss-porphyria); AIP = akut intermittens porphyria; HCP = hereditaer coproporphyria; VP = variegata porphyria

3-as, variegata porphyria esetén az 1-es, ALA dh defekt porphyriánál pedig a 9-es kromoszóma hordozza (24).

Az akut intermittens porphyria a leggyakoribb, az ALA dh defekt porphyria a legritkább, és klinikai tünetek csak homozygotákban jelentkeznek (6, 18).

## Az akut porphyriák klinikuma

A klinikai kép a négy fajtánál lényegében azonos. Variegata porphyriánál az esetek 40–50%-ában, hereditaer coproporphyriánál pedig az esetek 20–30%-ában

bőrtünetek is jelentkezhetnek: a napfénynek kitett bőrfelületeken erythema, vesiculák, fekélyek, hegek, következményes pigmentzavar és atrophia (2, 18).

Az első panaszok általában fiatal felnőttkorban jelentkeznek, leggyakrabban anticoncipiens szedése után 3–6 hónappal. Gyermekkorban csak akkor, ha valamilyen krónikus megbetegedés (pl. epilepszia) miatt a gyermek tartósan, indukáló tényezőként ható gyógyszeres kezelésben részesül (3. táblázat).

Az első panasz általában a hasi fájdalom, mely leggyakrabban az alhasban jelentkezik, és pár óra, esetleg nap múlva spontán megszűnik. Ezt követően a beteg teljesen panaszmentes lehet. Később a fájdalom ismétlődik, egyre gyakrabban és hevesebben je-



2. táblázat: Az akut porphyriafajták

Név	A csökkent működésű enzim	Öröklődés
Akut intermittens porphyria (AIP)	porfobilinogen-deamináz	domináns
Hereditaer coproporphyria (HCP)	koproporfirinogen-oxidáz	domináns
Variiegata porphyria (VP)	protoporfirinogen-oxidáz	domináns
δ-aminolevulinsav dehidratáz defekt	ALA-dehidratáz	recesszív
Porphyria (ALA dh defekt porphyria) (6)		

3. táblázat: Akut porphyriát indukáló tényezők

Endogen:	pubertas praemenstruum graviditas
Exogen:	éhezés alkohol vegyszerek stressz súlyos infekció gyógyszerek

lentkeznek, kiterjedhet az egész has területére. Feltűnő, hogy a beteg igen erős fájdalmat panaszol, és fizikális vizsgálattal, a szokásos eszközös vizsgálatokkal kóros nem észlelhető. Hetek múlva gyengeség, végtagfájdalmak lépnek fel, nehezen befolyásolható székrekedés, émelygés, hányinger jelentkezik. Az alkalmazott gyógyszerek hatástalanoknak bizonyulnak, gyakran a panaszokat inkább fokozzák. Gyakori a háti fájdalom, végtagzsibbadás. Ha az indukáló tényező hatása megszűnik, ebben a fázisban spontán remisszió még lehetséges, a beteg lassan panaszmentessé válhat. Ez a magyarázata a hosszabb-rövidebb, esetleg éveken át tartó panaszmentes periódusoknak.

Újabb indukáló tényező hatására ezek a panaszok ismét jelentkeznek, s ha az indukáló hatás tartósan fennáll, gyors progresszió következik be. A hasi fájdalmak állandósulnak, gyakori hányinger, hányás, nagyfokú gyengeség jelentkezik, s tachycardia lép

fel. Ekkor észlelhető az első igen jellemző tünet, a reggeli első vizelet bíborvörös elszíneződése. Ezzel egyidejűleg megjelenhet mérsékelt hyponatraemia, mely szintén jellemző. A panaszok és tünetek még ebben a fázisban is napokon, esetleg heteken át hullámzóak lehetnek, majd váratlanul, szinte órák alatt súlyos akut állapot alakul ki.

Elviselhetetlen hasi fájdalmak, gyakori hányás, változó tudatállapot mellett tachycardia, hypertonia, paralyticus ileus lép fel. Gyakori az epilepsziás roham, nagyfokú izzadás és láz. Hallucinációk jelentkezhetnek, akut psychosis klinikai képe alakulhat ki. Gyorsan jelentős izomtömegvesztés következik be. Erős izomfájdalmakat követően Landry-típusú paralysis lép fel, melyet gyakran bulbarparalysis követ.

A bénulás mindig előbb a végtagok proximális izomcsoportjaiban alakul ki. Ebben a fázisban a vizelet már folyamatosan bíborvörös. Nagyon jellemző az igen kifejezett hyponatraemia (110–120 mmol/l) általában emelkedettek a májenzimértékek és az amidáz. Nagy mennyiségben ürülnek a vizelettel a catecholaminok. Ha a megfelelő kezelés elmarad, a beteg hangja fokozatosan elhalkul, és légzésbénulás vagy súlyos ritmuszavar halálhoz vezet.

A kórlefolyás tehát a hem bioszintézisében bekövetkező változásoknak megfelelően alakul. Ezen változások alapján Doss a gyakorlatban jól bevált stádiumbeosztást vezetett be (7). A betegség lefolyása során négy fázist különít el (2. ábra).

1. Genetikus fázis:	Panaszok nincs	Tünetek nincs
I N D U K C I Ó ↓	2. Kompenzált látens fázis:	nincs
	3. Dekompenzált látens fázis:	gyengeség időnkénti hasi fájdalmak
4. Akut fázis:	hasi fájdalmak hányinger, hányás, székrekedés, nagyfokú gyengeség, végtagfájdalmak, végtagzsibbadás	tachycardia meteorismus bíborvörös vizelet
	nagyfokú gyengeség, aluszékonyság, igen heves hasi fájdalmak, befolyásolhatatlan székrekedés, gyakran ismétlődő hányás, zavartság	tachycardia, hypertonia, paralyticus ileus, epilepsziás rohamok, akut psychosis, Landry-típusú paralysis légzésbénulás

2. ábra: Kórlefolyás akut porphyriákban



## Az akut porphyriák patogenezeise

A klinikai tüneteket autonóm, sensoros és motoros neuropathia magyarázza. Autonóm neuropathia keretében értékelhetők a hasi és cardiovascularis tünetek (31). Parasympathicus laesio alakul ki, mely következményes sympathicus túlsúlyhoz vezet. Sensoros neuropathia magyarázza az igen gyakori paraesthesiákat, melyek már kompenzált fázisban is megjelenhetnek. Az akut fázisban kialakuló paralysisért perifériás motoros neuropathia a felelős.

A polyneuropathia patogenezeise még nem teljesen tisztázott. Egyértelműen elfogadott azonban a felhalmozódó  $\delta$ -aminolevulinsav direkt neurotoxicus hatásának és az intracelluláris szabad hem pool csökkenésének kóroki szerepe (24).

A  $\delta$ -aminolevulinsav alfa-adrenerg-agonista hatása vasoconstrictiót okoz a hasi szervekben, vázizmokban és az agyban. Ez a magyarázata az igen heves hasi fájdalomnak – mely tehát abdominalis anginának felel meg (12) –, a végtagfájdalmaknak és a kialakuló porphyriás encephalopathiának. Az ALA alfa-adrenerg-agonista hatása tehető felelőssé a nehezen befolyásolható obstipatióért és a kialakuló ileusért is, mivel bélrelaxációt és sphincterspasmust okoz.

Az intracelluláris szabad hem pool csökkenése következtében a triptofánpiroláz aktivitása csökken, felszaporodik az 5-hidroxi-triptamin, mely szintén hasi fájdalmakat, hányingert és hypertoniát okoz. Ezzel a szerotonerg hatással magyarázhatók a pszichés tünetek és a gyakran hirtelen fellépő, halált okozó ritmuszavar is (17). A rendelkezésre álló hem mennyiségének csökkenése miatt elégtelenné válik a szervezetbe kerülő neurotoxicus anyagok detoxikálása, mivel a citokróom P-450-től függő oxidációs rendszer kapacitása csökken (24).

A *hisztológiai vizsgálatok* során elsődleges axondegeneráció észlelhető, melyhez másodlagos demyelinisatio társul. Károsodnak a Schwann-sejtek is. Centrálisan chromatolysis alakul ki, mely a gerincvelő elülső szarvának sejtjei mellett a nucleus supraopticus és paraventricularis is érinti. A hypothalamus-laesio következtében fellépő inadekvát ADH-felzárulás magyarázza a hyponatraemiát (2, 17, 25).

## Az akut porphyriák diagnosztikája

Akut porphyria gyanúja esetén az első lépés a vizelet-porfobilinogén meghatározása (3. ábra). Ez történhet tájékozódó jellegű, kvalitatív vizsgálattal is, de ebben az esetben tudni kell, hogy negatív eredmény akut porphyria fennállását nem zárja ki. Ezek a vizsgálatok (Paula Sachs által leírt Ehrlich-féle aldehidreagenssel végzett kvalitatív próba és a Watson–Schwartz-teszt) ugyanis már viszonylag magas porfobilinogénürítés felett – 60  $\mu\text{mol/l}$  – lesznek csak pozitívak (25). Ha pozitív a vizsgálat eredménye, elsősorban akut porphyriára kell gondolni, de ritkán súlyos ólommérge-

zés esetén is előfordulhat. A következő lépés 24 órás gyűjtött vizeletből a porfirin-előanyagok – a porfobilinogén és  $\delta$ -aminolevulinsav – kvantitatív meghatározása. Vizelet-összporfirin meghatározásának akut porphyriák esetén diagnosztikus értéke nincs (27). A porfobilinogén ugyanis főként nem enzimatikus úton alakul át uro- és koproporfirinné (2). A vizelet vörös színét a porfobilin (porfobilinogén degradációs terméke) és az uroporfirin adja (5, 18).

### Kvalitatív vizsgálat vizeletporfobilinogén kimutatására

A reakciót Paula Sachs írta le. Kémcsőben 5 ml Ehrlich aldehid reagensre rácseppentünk 3 csepp frissen ürített vizeletet, melyre élénk lilás rózsaszín gyűrű jelenik meg fokozott porfobilinogén ürítés esetén.

### Watson–Schwartz-próba

Színreakciót adó kvalitatív teszt, melyet egyszeri friss vizeletmintából végzünk. 60  $\mu\text{mol/l}$  porfobilinogén ürítése felett pozitív (26). Azonos mennyiségű vizeletet és Ehrlich-féle aldehidreagens keverékét össze. Porfobilinogén és/vagy urobilinogén jelenléte esetén az oldat pirosan elszíneződik. A porfobilinogén elkülönítése céljából 2 térfogatrészt kloroformot adunk az oldathoz és alaposan kirázzuk. Állás után a két oldat szétválik: ha a piros elszíneződésű folyadék rész a vizes felülrészbe kerül, porfobilinogén jelenléte utal. Ha az alsó kloroformos réteg színeződik el, a piros színt az ubg adta.

### Porphyrin-előanyagok kvantitatív meghatározása vizeletből

*Módszer: Mauzerall és Granick szerint (15).*

*Minta előkészítése:* a vizsgálatot 24 órás gyűjtött vizeletből végezzük. Mivel a porfobilinogén fény hatására, szobahőmérsékleten gyorsan bomlik, a vizeletet folyamatosan hűtőszekrényben, 4 °C-on kell tárolni, s ha szállítása szükséges, az csak hűtőtáskában történhet.

A vizsgálat alapján megerősíthető akut porphyria fennállása, és az akut porphyriaafajta ismeretében megállapítható az aktuálisan fennálló fázis. Akut intermittens porphyria esetén a porfobilinogénürítés fokozottabb,  $\delta$ -aminolevulinsav defekt porphyriában a  $\delta$ -aminolevulinsav-ürítés magasabb, a porfobilinogénürítés pedig alig emelkedet, vagy normális lehet.

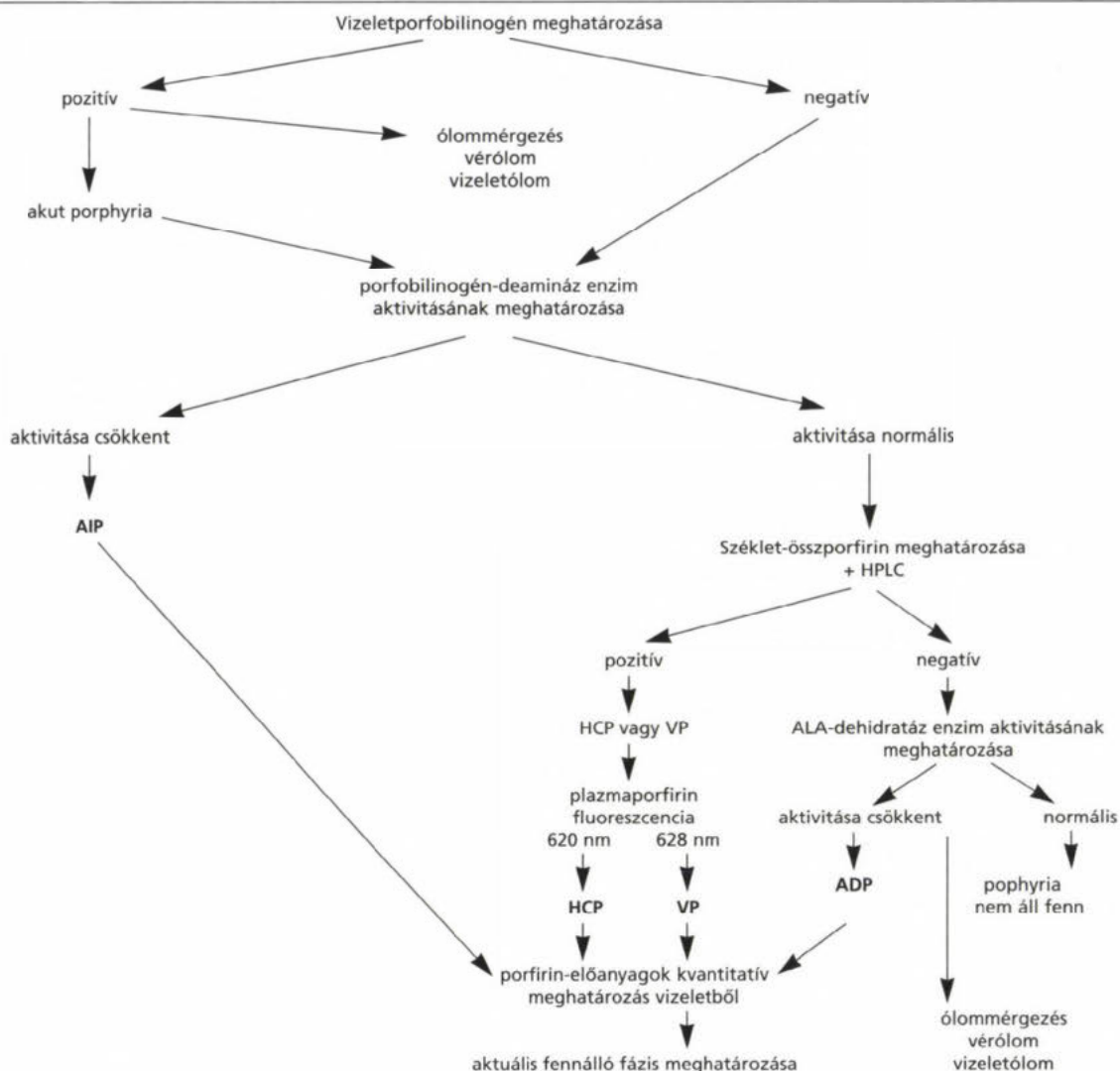
*Megjegyzés:* fiziológiás mennyiségben ürülő porfirin-előanyagok akut porphyria fennállását nem zárják ki, mivel variegata porphyria és hereditaar coproporphyria esetén kompenzált fázisban csak a széklelettel ürülnek fokozott mennyiségben porfirinek (9).

A porfirin-előanyagok fiziológiás értékeit a 4. táblázat, a porphyrin előanyagok ürítését az akut porphyriák különböző fázisaiban (7) az 5. táblázat mutatja be.

## Az akut porphyriák differenciáldiagnózisa

Az egyes akut porphyriaafajták elkülönítése igen fontos, mert csak ennek birtokában ítéltethető meg az aktuálisan fennálló állapot, és határozható meg a szükséges tennivalók.





3. ábra: Akut porphyriák diagnózisa

AIP = akut intermittens porphyria; HCP = hereditær coproporphyria; VP = variegata porphyria; ADP =  $\delta$ -aminolevulinsav-dehidratáz defekt porphyria

4. táblázat: Porfirin-előanyagok és porfirinek normális értékei

	Anyag	Normális érték
Vizelet	porfobilinogén:	< 9 $\mu\text{mol}/\text{nap}$
	$\delta$ -aminolevulinsav:	< 35 $\mu\text{mol}/\text{nap}$
	uroporfirin:	< 45 nmol/nap
Széklet	koproporfirin:	< 265 nmol/nap
	összporfirin:	< 230 nmol/g szárazanyag
	koproporfirin:	< 22% koproporfirin I. izomer > III. izomer
	protoporfirin:	< 75%

### A porfobilinogén-deamináz enzim aktivitásának meghatározása

Módszer: Anderson és Desnick módszerével vörösvérsejtek-ből (1).

Referenciaérték: 85–165 nmol/g Hb · h.

Minta: egy cső heparinnal alvadásban gátolt vénás vér.

Akut intermittens porphyria fajta esetén a vörösvérsejtekben mért enzimaktivitás csökkent. Ritkán előfordulhat, hogy az enzimaktivitás csökkenése csak a májsejtekben mutatható ki (8).

Ekkor a diagnózis felállítása genetikai vizsgálattal történik (a mutáció jellemzően az 1-es exonon található) (2, 19).

### ALA-dehidratáz enzim aktivitásának meghatározása

Módszer: Berlin és Schaller szerint (3).

Referenciaérték: férfiak: 1275, nők: 1345 U/l (16).

Minta: 1 cső heparinnal alvadásban gátolt vénás vér.

ALA-dehidratáz defekt porphyriában Doss véleménye szerint az enzim aktivitása heterozygotákban 50%-ra, homozygotákban 1–3%-ra csökkent.

Az ALA-dehidratáz enzim aktivitása ólommérgezésben is csökken (16), de ditiotreitollal reaktiválható, míg porphyriában nem (5).



5. táblázat: Porfirin-előanyagok ürítése akut porphyriák különböző fázisaiban

	Genetikus fázis	Kompenzált fázis	Dekompenzált fázis	Akut fázis	Normális értékek
AIP					
PBG	normális	< 100	< 300	> 400	9 µmol/nap
ALA	normális	↑	↑↑	↑↑↑	35 µmol/nap
VP					
PBG	normális	normális	< 50	> 200	
ALA	normális	normális	↑	↑↑	
HCP					
PBG	normális	normális	< 50	> 100	
ALA	normális	normális	↑	↑↑	
ADP					
PBG	normális	normális	↑	↑↑	
ALA	normális	↑	↑↑	↑↑↑	

AIP = akut intermittens porphyria; ALA = aminolevulinsav; ADP = δ-aminolevulinsav-dehidratáz defekt porphyria; HCP = hereditaer coproporphyria; PBG = pofobilinogén; VP = variegata porphyria

### Koproporfirinogén-oxidáz és protoporfirinogén-oxidáz enzimek meghatározása

Hazánkban jelenleg nem végzik. A hereditaer coproporphyria és variegata porphyria diagnosztikája és elkülönítése székletporfirin és plazmaporfirin vizsgálatával történik.

### Székletösszporfirin-meghatározás

Módszer: Lockwood szerint (13).

Referenciaérték: 230 nmol/g szárazanyagig.

Minta előkészítése: a vizsgálatot fagyaszott székletmintából végezzük. A székletet ürítés után azonnal mélyhűtőben kell elhelyezni és szállítása csak hűtőtáskában történhet.

Felnőttkorban a székletben az összporfirinürítés mind a variegata, mind hereditaer coproporphyria esetén fokozott. A két porphyria fajta elkülönítését a székletporfirinek és izomerjeik HPLC-vel történő elválasztásával végezzük. Genetikus fázisban, gyermekkorban az összporfirin-ürítés általában normális, ilyenkor a székletporfirinek fiziológiás arányainak megváltozása segíthet a diagnózis felállításában. Tehát ezen két porphyria fajta gyanúja esetén, normális összporfirin-ürítés mellett is el kell végezni a széklet HPLC-vizsgálatát.

### Székletporfirinek és izomerjeik elválasztása HPLC-vel

Módszer: Lim és Peters szerint (11).

Székletminta: az összporfirin meghatározása során nyert kivonatot vizsgáljuk tovább magas nyomású folyadékromatográfiával segítségével.

Referenciaértékek: uroporfirin 1%, heptakarboxil-porfirin: 2%, koproporfirin: 22%, protoporfirin: 75%.

Hereditaer koproporphyria esetén a fokozott koproporfirinürítés dominál, variegata porphyriánál pedig a fokozott protoporfirinürítés. Elsősorban hereditaer koproporphyriánál jellemző, de variegata porphyriánál is előfordulhat a koproporfirin III/I izomer arányának megváltozása (21). Fiziológiás esetben a koproporfirin I. izomer ürítése dominál, hereditaer koproporphyriánál azonban a koproporfirin III izomer ürítése nő, ezért az arány megfordul, a III/I. izomer > 2 (10). Ez az arány variegata porphyriánál is előfordulhat, ezért a két porphyria fajta elkülönítésére kiegészítő vizsgálat válhat szükségessé (22).

### Plazmaporfirinszint és -fluoreszcencia mérése

Módszer: Poh–Fitzpatrick szerint (20).

Minta: 1 cső EDTA-val alvadásban gátolt vénás vér.

Referenciaérték: plazmaösszporfirin: 0–16 nmol/l.

A különböző porphyria fajtákban specifikus porfirin-fehérje komplex jelenik meg a plazmában, amely a porphyria fajtára jellemző, specifikus fluorimetriás emissziós csúcsot ad: porphyria variegata esetén 628 nm-nél, hereditaer koproporphyriánál 620 nm-nél. Az excitációs hullámhossz 405 nm (14).

Mindezek a vizsgálómódszerek alkalmasak a már tünetekkel járó akut porphyriák diagnosztizálására, de a betegség genetikus fázisában és kisgyermekkorban korlátozott értékűek. Ezért ilyen esetekben genetikai vizsgálatok elvégzése szükséges (4, 19).

A diagnosztika és differenciáldiagnosztika mellett ezek a vizsgálómódszerek (elsősorban a vizelettel ürülő porfirin-előanyagok kvantitatív vizsgálata és a széklettel ürülő porfirinek mennyiségi meghatározása és elválasztása HPLC-módszerrel) használatosak a már ismert hordozók és betegek gondozása során is. Naponta kell ellenőrizni a porfirin-előanyagok ürítését akut fázisba került betegek kezelése alatt, mivel a beteg állapotának, a kezelés eredményének objektív megítéléséhez nélkülözhetetlenek.

Az akut porphyriák körlefordulása kiszámíthatatlan. Igen ritka a lassú, spontán remisszió, gyakoribb a gyors progresszió. Ezért akut porphyria gyanúja esetén a beteget olyan kórházi osztályra kell irányítani, ahol a megfelelő diagnosztika azonnal rendelkezésre áll, és ha szükséges, a hemarginatkezelés is haladéktalanul bevezethető. Minden olyan gyógyszert azonnal el kell hagyni, amely a hembioszintézist kedvezőtlenül befolyásolja.

**IRODALOM:** 1. Anderson, K. E., Desnick, R.: Porphobilinogen deaminase: methods and principles of the enzymatic assay. *Enzyme*, 1982, 28, 146-157. – 2. Anderson, K., Sassa, S., Bishop, D. F. és mtsai: Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anaemia and the Porphyrias. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup> and., Vol. 2. McGraw-Hill, New York, 2001, 2991-3062. old. – 3. Berlin, A., Schaller, K. H.: European standardised method for the determination of delta aminolaevulinic acid dehydratase activity in blood. *Zeitschr. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 1974, 12, 389-390. – 4. Bor, M., Balogh, K., Pusztai, Á. és mtsai: Identification of acute intermittent porphyria carriers by molecular biologic methods. *Acta Physiologica Hungarica*, 1999, 86, 147-153. – 5. Deacon, A. C., Elder, G. H.: Front line tests for the investigation of suspected porphyria. *Clin. Pathol.*, 2001, 54, 500-

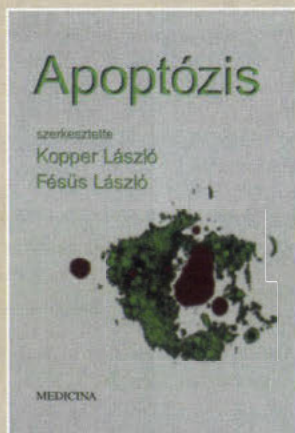


507. – 6. Doss, M., Von Tiepermann, R., Schneider, J. és mtsai: New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin. Wochenschr.*, 1979, 57, 1123-1127. – 7. Doss, M.: Clinical biochemistry of acute hepatic porphyrias. In *Porphyrias and Porphyrins*. Company Ltd., London, 1986, 175-187. old. – 8. Elder, G. H., Hift, R. J., Meissner, P. N.: The acute porphyrias. *Lancet*, 1997, 349, 1613-1617. – 9. Hindmarsh, J. T., Oliveras, L., Greenway, D. C.: Biochemical Differentiation of the Porphyrias. *Clin. Biochem.*, 1999, 32, 609-619. – 10. Kühnel, A., Gross, U., Jacob, K. és mtsai: Studies on coproporphyrin isomers in urine and feces in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta*, 1999, 282, 45-58. – 11. Lim, C. K., Peters, T. J.: Urine and faecal porphyrin profiles by reversed-phase high performance liquid chromatography in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta.*, 1984, 139, 55-63. – 12. Lithner, F.: Could attacks of abdominal pain in cases of acute intermittent porphyria be due to intestinal angina? *J. Intern. Med.*, 2000, 247, 407-409. – 13. Lockwood, V. H., Poulos, V., Rossi, E. és mtsai: Rapid procedure for fecal porphyrin assay. *Clin. Chem.*, 1985, 31, 1163-1167. – 14. Long, C., Smyth, S. J., Woolf, J. és mtsai: Detection of latent variegate porphyria by fluorescence emission spectroscopy of plasma. *Br. J. Dermatol.*, 1993, 129, 9-13. – 15. Mauzerall, D., Granick, S.: The occurrence and determination of aminolaevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J. Biol. Chem.*, 1956, 219, 435-446. – 16. Molnár M., Balázs K.: Delta-aminolevulininsav vizsgálatok ólom expozícióban. Kísérletes Orvostudomány, 1981, 33, 132-138. – 17. Moore, M. R., McColl, K. E.

L., Rimington, C. és mtsai: Disorders of Porphyrin Metabolism. Plenum Medical Book Company, New York, London, 1987, 21-167. old. – 18. Nordmann, Y., Puy, H., Deybach, J. C.: The porphyrias. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 12-16. – 19. Petrides, P. E.: Akute intermittierende porphyrie. *Handbuch der Molekularen Medizin*. Band 6. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000, 442-453. – 20. Poh-Fitzpatrick, M. B.: A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch. Dermatol.*, 1980, 118, 543-547. – 21. Sieg, I., Doss, M. O.: HPLC der koproporphyrin I/III isomere bei hepatischen porphyrinopathien. *Lab. Med.*, 1992, 16, 89-96. – 22. Da Silva, V., Simonin, S., Deybach, J. C. és mtsai: Variegata porphyria: diagnostic value of fluorometric scanning of plasma porphyrin. *Clin. Chim. Acta.*, 1995, 238, 163-168. – 23. Thadani, H., Deacon, A., Peters, T.: Diagnosis and management of porphyria. *BMJ*, 2000, 320, 1647-1651. – 24. Thunell, S.: Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2000, 60, 509-540. – 25. Thunell, S., Harper, P., Brock, A. és mtsai: Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2000, 60, 541-560. – 26. Watson, C. J., Schwartz, S.: Simple test for urinary porphobilinogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 47, 393-394. – 27. Westerlund, J., Pudek, M., Schreiber, W., E.: A rapid and accurate spectrofluorometric method for quantification and screening of urinary. *Clin. Chem.*, 1988, 34, 345-351.

(Tasnádi Gyöngyi dr., Budapest, Podmaniczky u. 111. 1062)

# 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 sejtszervezetek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a 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





## Forradalom és sorstragédia a szülészet történetében, Semmelweis élete és munkássága mai szemmel\*

Semmelweis Ignác Fülöp Budán született 1818. július 1-jén. Apja jómódú fűszeres volt. Fiából hadbíró, jogászt szeretett volna nevelni, s Bécsbe küldte az egyetemre, hogy ott jogot hallgasson. A fiatal Semmelweist azonban nem nagyon vonzotta a jogtudomány. Annál inkább felébredt az érdeklődése az orvostudomány iránt, amikor egyik orvostanhallgató barátja elvitte magával Rokítanski előadására. Közölte szüleivel óhaját, hogy orvos szeretne lenni. Apja beleegyezett, s így Semmelweis a következő évben már az orvosi karra iratkozott be. A harmadik és negyedik év kivételével – ezeket az éveket a pesti egyetemen végezte – Bécsben tanult, ott is nyerte el orvosi diplomáját 1844-ben. Április 21-én avatták orvosdoktorrá, és éppen 26. születésnapján, július 1-jén szerezte meg szülészmesteri diplomáját is.

Még ugyanazon a napon megpályázta a tanársegédi állást Klein professzor, a bécsi szülészeti klinika vezetője mellé, hogy szülésszé képezze magát. A bécsi közkórház szülészeti intézete – akkoriban a világ egyik legnagyobb intézménye – egyben klinikai szülésszet is volt. Ezen a tanszéken képezték az orvostanhallgatókat és a bábákat.

A klinikának két osztálya volt. Az I. számú osztályon az orvostanhallgatókat oktatták, akik a boncolás után jöttek a szülőszobába, a másikon, a II. számú osztályon a bábanövendékeket. Ez utóbbi vezetője Barts volt.

Mindenki előtt érthetetlen, tragikus tény volt, hogy az I. számú osztályon állandóan sokkal több szülőanya halt meg szülés utáni gyermekágyi lázban, mint a II. számú osztályon.

Semmelweis nem tudott közömbössé válni a haldokló asszonyokkal szemben. Egyre komorabbá vált, egyre jobban elkeseredett. Éjszakákat töltött a lázas, haldokló betegek ágya mellett és töprengett. Neki is feltűnt, hogy a titokzatos „járvány” elsősorban az I. számú osztályon szedi áldozatait. Mi lehet ennek az oka? Miért kerüli el járvány azokat, akik a II. számú osztályon szülnek? Miért kerüli el azokat a jómódú polgárosszonyokat, akik otthon szülnek, nem kénytelenek kórházba menni? Csupa megoldhatatlannak látszó rejtély. Amikor a halálozás egy-egy időszakban magasra emelkedett, az egyetem vizsgálóbizottságot nevezett ki a „járvány” kiderítésére.

\* Elhangzott a központi Győr-Moson-Sopron megyei jubileumi 10. Semmelweis napi ünnepségen Lébényben

A bizottság tagjai ilyenkor elősorolták az összes „ismert” tényezőt, hogy megnyugtassák önmagukat és a közvéleményt. Semmelweis egy ízben közbeszólt, kétkedésének adott kifejezést, vitatkozott. Klein professzor leintette, és attól kezdve nem szívelte. Hogyan? Ez a fiatal magyar más véleményen van mint ők, a nagy tekintélyek? Ez a fiatal ember különvéleményt mer nyilvánítani? Hova jutnánk, ha ezt megengednénk? Semmelweisnek az volt a véleménye, hogy a bizottság nézetei nem lehetnek igazak. A szülő nők – többségükben nyomorult sorban élő leányanyák – nem azért halnak meg, mert nehéz testi munkát végeznek a szülésükig, mert szégyellik állapotukat, mert gyalog mentek szülőszobáról a kórterembe, mert a légkör okozza a fertőzést. Hiszen mindezek a tényezők szerepelnek a II. osztályon is.

Kétségbe esve, reményt veszve fordult tanácsért barátaihoz: Skodához, Hebrához. Nem tudja mit tegyen, teljesen kimerült a vizsgálódásban, a munkában, a töprengésben. Azt tanácsolják neki: utazzék el néhány hétre pihenni. Így azután 1847. március 2-án Markusovszkyval és még egy barátjával Velencébe érkezett. Az új környezet, a sok látnivaló megnyugtatta, elterelte figyelmét nagy problémájáról. Március 20-án tért vissza Bécsbe, hogy frissült erővel folytassa munkáját. Megtalálta a fontos kérdésre a választ. És ez a válasz valósággal szívébe markolt.

Visszatérésekor azt tapasztalta, hogy a sors kegyetlen szeszélye folytán, távollétében, amikor nem foglalkozhatott tudományos kutatással, kevesebbet törődhetett a boncolással, javult a halálozási statisztika. Amikor újra megjelent a klinikán, a halálozások száma növekedni kezdett. 1847 áprilisában (a március nagy részét Velencében töltötte) több mint 18 százalékra ugrott! Borzalmas hatása volt ennek a felismerésnek. Ő, aki annyit dolgozott a gyermekágyi láz okának felderítésén, az anyák mentésén, ő gyilkolta meg őket! Kíméletlenül vont le a következtetést: az emberek megölése – még ha tudatlanságból, jó szándéktól vezetve történik is – gyilkosság.

Lázasan fogott hozzá most már a probléma megoldásához. Olyan szert keresett, amely lehetővé teszi a fertőző anyag elroncsolását a kézen, a kéz megtisztítását. Miről ismerhető fel azonban a fertőző anyag? Hiszen akkor még nem ismerték a baktériumokat. Semmelweis a szagáról vélte felismerni. Amíg a kézen érződik a boncolás szaga – a hullaszag –, amire az orvsnövendékek még büszkék is voltak, mert szorgalmuk jelének tekintették, addig a fertőző



anyag is rajta van. A szagot kell tehát eltüntetni. De mivel? Sok kísérletezés, próbálkozás után a klórmészoldatot találta a legmegfelelőbbnek. E rövid idő alatt, alapos klórvizes kézmosás után eltüntette a kézről a hullaszagot. Be kell tehát vezetni a kötelező klórvizes kézmosást. Csak az vizsgálhasson szülő nőt, aki megmosakodott benne.

Elkezdődött a harc a módszer bevezetéséért. Klein professzor – aki minden haladó gondolat megrögzött ellensége volt – csak gúnyolódott Semmelweis felfedezésén, de végül is beleegyezett, hogy minden kórterem ajtajába klórvizes mosdótálat helyezzenek, és abban mindenki megmossa a kezét, ha belép a kórterembe.

Ez 1847. május közepén történt. Az eredmény azonnal megmutatkozott: a halálozások száma rohamosan csökkent, az év halálozási aránya – júniustól számítva – 3 százalék lett. Ilyen alacsony halálozási százalékot az I. számú szülészeti osztály még sohasem ért el. És a következő évben tovább javult a helyzet. A szülőnőknek mindössze egy és negyed százaléka halt meg, vagyis kevesebb mint a II. osztályon. 1848-ban megszűnt az I. számú klinika rettegett híre, a halálozás 1 százalék körül mozgott.

Hebra az egyik bécsi orvostudományi folyóiratba írt cikkében ismertette Semmelweis felfedezését, és felhívta a szülészek figyelmét a klórmészoldatra. Cikkének címe „Semmelweisnek, az első szülészeti klinika tanársegédének felette fontos tapasztalata a szülőházakban előforduló járványos gyermekági láz kóroktanáról” volt. A helyeslő hangok azonban csak szórványosak voltak. A szülészek többsége idegenkedve, sőt ellenségesen fogadta a nagy horderejű felfedezést.

Semmelweis nem adta fel a harcot. Bár ő nem szeretett sem előadásokat tartani, sem tudományos közleményeket írni – ezt eddig barátai tették meg helyette –, most mégis fellépett, és 1850 májusában a bécsi orvosegyesületben maga ismertette felfedezését és eredményeit. Mivel tanítása a szülészek körében továbbra sem lelt elismerésre és követésre, elkeseredetten úgy döntött, hogy elhagyja Bécsset, ahol megakadályozták működését.

1850 októberében Pestre érkezett. A szülészeti terep hazánkban sem volt jobb a helyzet, mint másutt. Semmelweis vaskézzel fogott a rendcsináláshoz. A bábaképzésnél és a bábák gyakorlatában kötelezővé tette a klórvizes mosakodást. Az eredmény nem is maradt el. Néhány esztendeig tartó harc árán elérte, hogy intézetében a gyermekági lázban elhaltak számát sikerült 4 százalékra leszorítani. Olyan eredmény ez, melyet csak napjainkban, az antibiotikumok révén lehetett túlszárnyalni!

Meghívást kapott a zürichi egyetem szülészeti tanszékére. Ezt azonban visszautasította, mert nem

kívánt hazáján kívül működni. Mivel abbéli reménye, hogy az „igazság magának utat törjön” nem vált valóra, Markusovszky további biztatására elhatározta, hogy tanításait részletesebben is kidolgozva, bőveges statisztikai anyaggal alátámasztva tárja könyv formájában a világ közvéleménye elé. Műve „Die Etiologie, der Begriff und Prophylaxe des Kindbettfiebers” (A gyermekági láz kóroktana, fogalma és megelőzése) címen 1860-ban jelent meg.

Míg Magyarországon kötelezővé tették a szülészeti gyakorlatban a klórvizes mosakodást, addig külföldi tanítása nem tudott tért hódítani, egy-két kivételtől eltekintve. Ilyen örvendetes kivétel volt a Pétervári Orvosok Társaságának állásfoglalása, mely 1863-ban magáévá tette Semmelweis tanait.

Mivel a nyugati szülészek általában elvetették tanácsait, a kormányokhoz fordult, hogy „hoznának törvényt, mely mindenkit, aki valamely szülőházban foglalatokodik, ottműködése idejére tiltson el olyan dolgoktól, melyek bomlott anyagokkal képesek szennyezni a kezét”, és rendeljék el a klórvízzel végzett kötelező fertőtlenítést. Ennek a felhívásnak nem volt foganatja.

Az állandó visszautasítás, Virchow és mások támogatásai a végsőkig elkeserítették az érzékeny idegrendszerű Semmelweist. Elszánta magát arra, hogy az anyák százezreinek az élete érdekében a tudományos vitában szokatlan fegyverhez nyúl: nyílt levelet intéz a legnevesebb európai szülészekhez.

Egyre nagyobb felindulással, egyre nagyobb izgalmal harcolt igazáért, az anyák életéért. És ez a harc felőrölte idegrendszerét. 1865-ben Bécsbe kísérték, ahol barátja, Hebra ideggyógyintézetben helyezte el. Itt halt meg röviddel azután, 1865. augusztus 13-án, mert az egyik utolsó műtétjénél megsebezte a kezét és vérmérgezést kapott. Maga is annak a fertőzésnek esve áldozatul, melynek felszámolása ellen egész életében küzdött.

**IRODALOM:** 1. *Benedek I.*: Semmelweis. Gondolat, Budapest, 1980. – 2. *Bugyi I.*: Semmelweis. Egészségügyi Munka, 1976, XXI-II, 161-163. – 3. *Batári Gy.*: Semmelweis Ignác – a pesti orvosi kar könyvtárosa. Orv. Hetil., 1990, 131, 1983-1984. – 4. *Csaba I.*: Vane aktualitása napjainkban Semmelweis tanainak? Egészségügyi Munka, 1968, XV, 321-325. – 5. *Farkas L.*: Néhány reflexió Semmelweis és Virchow szakmai vitájának ideológiai vonatkozásairól. Orv. Hetil., 1969, 110, 1031-1034. – 6. *Kelemen, E. és mtsai.*: From Semmelweis teaching to the born marrow transplantation at the Semmelweis University Medical School Magyar Belorvosi Archivum, 1990, XLIII, 305-310. – 7. *Szállási Á.*: Semmelweis Ignác. Orv. Hetil., 1990, 131, 2097-2098. – 8. *Szemkeő E.*: Adalék Semmelweis életének utolsó heteihez. Orv. Hetil., 1980, 121, 1837-1838. – 9. *Vértes L.*: Semmelweis Ignác és az Orvosi Hetilap. Orv. Hetil., 1986, 127, 835-836.

Schmidt Péter dr.

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

Szkrjabin



## Bíró Imre (1905–2000)

A XX. századot átívelő életével nagy szemorvos egyéniségek élő tanúja távozott el az élők sorából 2000. október 19-én. Abban az évben született, amikor Schulek Vilmos meghalt, mindenekelőtt Grósz Emil tanítványának tekintette magát, de munkatársa volt Blaskovics Lászlónak, ifj. Imre Józsefnek, Horay Gusztávnak, Nónay Tibornak. Életének 95 éve, a szakma története iránti érdeklődése, tudományos munkássága különleges üzenet a ma élő generáció számára.

Egy 1975-ben írt tanulmányában így írt: „Régi igazság, hogy egy mesternek személyes varázsa addig tart, amíg tanítványainak a tanítványai élnek. Én Schulek egy tanítványának a tanítványa vagyok, s nemzedékem elmúlásával az ő személyes varázsa is meg fog szűnni” (1). Bíró Imre halálával valami valóban megszakadt, e neves elődök személyes ismerője, tanúja nincs többé. Gondolhatnók, rengeteg ismeretet elvitt magával a sírba. Szerencsére az életművében található számos cikk és tanulmány bővített adatot tartalmaz az általa vizsgált korok és személyek történetéhez. Még felsorolni is sok azokat a szemésztörténeti tanulmányokat, amelyek csaknem 7 évtizedes szakmai működése során ránk maradt.

1905. október 5-én Nagyváradon született, ahol középiskolai tanulmányait is végezte, s a családi háttér (édesapja gimnáziumi igazgató), valamint a város századeleji kulturális élete meghatározó volt élete alakulására. Írói ambíciói már 1923-ban a pesti egyetem orvoskarán folytatott tanulmányai idején jelentkeztek, s önéletrajzában bevallja, hogy orvosi tanulmányait folytattam és nemcsak szívvel és lélekkel, hanem fokozott szellemi érdeklődéssel fordultam az orvosi, és különösképpen a szemészet stúdióimok felé” (2). Mi sem volt természetesebb, hogy a váradi származású Grósz Emil meghívta a friss diplomás ifjú orvost, aki 1931. szeptember 1-jétől a Mária utcai klinika munkatársa lett. Az az 5 esztendő, amelyet Grósz Emil 1936-os nyugdíjaztatásáig mellette tölthetett, meghatározó volt Bíró Imre életében. Élete folyamán számos formában állított emléket szeretett mesterének. Egyik legkitűnőbb munkája, az „Egy klinika nem halhat meg...” című könyve, amelyben szépirói erényeit is megcsillantja, máig a legkiválóbb jellembrázolás Grósz Emilről, de élete végéig szere-

tett munkahelyének, a Mária utcai Szemklinikának is aere perennius állított emléket (3).

Blaskovics mindössze 2 éves Mária utcai klinikai működésének (1936–1938) is tanúja és egyéniségének érzékeny megfigyelője. Blaskovics halála után ifj. Imre József vette át a klinikai gárda megmaradt részét. Új főnöke politikai nyomásra kénytelen volt Bíró-t távozásra felszólítani, ezért 1939-től a Zsidó Kórház szemészeti ambulanciájára került. 1941 és 1944 között munkaszolgálatosként a Fiumei úti Magdolna Kórház röntgenosztályán kapott beosztást, innen átmenetileg több ízben kirendelték fizikai munka végzésére, azonban szerencsésen mindig visszakerült a Magdolna Kórházba. Itt érte a háború vége, s visszatérhetett „ifjú orvosi éve legszeretettebb színterére, a Mária utcai szemklinikára” (2). Ekkor már Nónay Tibor volt a megbízott igazgató, mivel ifj. Imre József 1945 januárjában meghalt. Amikor 1946-ban az Illés utcai Állami Szemkórházból I. Szemkliniká lett és Horayt kinevezték igazgatónak, Bíró követte Horayt az újonnan szervezett klinikára. A régi barátság kettőjük között ismét gyümölcsöző együttműködést eredményezett. 1950-ben Horayt koholt vádakkal eltávolították a klinika éléről. Bíró-t pedig 1951-ben szemészeti rendelés megszervezésére kérték fel repülőorvosi vizsgálatokhoz a Sportkórházban. Később ezt sportorvosi szemészeti szakrendelésé bővítették. 46 éves korától 70 éves koráig, 1975-ben bekövetkezett nyugdíjaztatásáig szívvel-lélekkel vett részt a Sportkórház szakmai és tudományos működésében, a kórház általános szellemi életében. Szerkesztője volt a havonta megjelenő „Sportkórházi Figyelő”-nek, szervezője a kórház rendszeres tudományos üléseinek. Nyugdíjasként is a kórház kötelékében maradt, s az 1952 óta folyamatosan végzett Onkológiai Intézet szemészeti szaktanácsadói feladatait továbbra is ellátta.

1946-ban magántanári címet kapott, 1957-ben kandidátusi, 1978-ban doktori fokozatot szerzett. Mindez ékes bizonyítéka annak, hogy tudományos munkásságát elismerték, méltányolták. Kutatásai előterében az öröklődő szembetegségek voltak. Jelentős megfigyeléseket tett a retinitis pigmentosa, a glaucoma öröklődése terén. Megfigyeléseit külföldi szaklapokban, németül, angolul, franciául jelentette meg. Nemzetközi elismertségének beszédes példája a Waardenburg-Franceschetti-Klein Genetics in Ophthalmology című, 1961-ben kiadott kétkötetes könyve, amelyben 22 helyen hivatkoztak Bíró Imre munkáira. Sokat foglalkozott a szemfenéki érelváltozásokkal, azok diagnosztikai értékelésével. A funduson általa először leírt inverz kereszteződést a szakirodalom „Birósche Zeichen” néven ismeri.



Szakmai élete első cikke orvostörténeti tárgyú, „Fabini Theofil János, az első magyar szemészprofesszor életrajza” 1932-ben jelent meg. Ezzel vette kezdetét az egész életén végighúzó orvostörténeti munkásság, amely legalább olyan jelentős, mint klinikai, kutatói munkássága. Szinte valamennyi nagy szemész előd életrajzával foglalkozott, s a kortárs szemével, közvetlen közlő ismerhette meg a XX. század nagy szemész egyéniségeit. „Magam vagyok a forrás. Ez nem oknyomozás, ez élmény és tanúság, amelynek lerögzítésével – úgy érzem – tartozom. Nem történelem. De talán egyszer az lesz” – írja Egy klinika nem halhat meg... című felejthetetlen értékű könyvének előszavában (3). Együttvéve mintegy 100 publikációján kívül számos cikk, írás, esszé jelent meg tollából napilapokban, egyéb sajtótermékben. Az alma mater iránti szeretettől és tisztelettől vezetve emelte fel szavát különböző fórumokon, amikor a Mária utcai szemklinika megszűntetésének kérdése felmerült.

Kitűnő szónok lévén tudományos ülések népszerű, nagyhatású előadója. Előadásai mindig különös precizitással voltak felépítve, páratlanul választékos nyelvezete, szónoki fordulatai tették előadásait különösen élvezetessé. A XX. század vége felé már szinte anakronisztikusan hatott szónoki képessége, előadásait hallgatva megtapasztalhattuk a szó erejét annak eredeti értelmében. Bíró Imrét egy eltűnő műfaj utolsó képviselőjének tekinthetjük. Korán elhatalmasodó hallászavara nem befolyásolta abban, hogy továbbra is aktív résztvevője maradjon a tudományos üléseknek. Bár kitűnően megtanult szájról olvasni (a hallókészülékkel sohasem barátkozott meg), olykor rászorult írásos segítségre, amiben tanítványa, munkája Sportkórházi folytatója, dr. Barcza Ida önzetlenül állt mellette.

1949-ben ő szorgalmazta a Szemészet folyóirat újraindítását, és 1952-ig a folyóirat szerkesztője is volt.

Tiszteletbeli tagja volt a Magyar Szemorvostársaságnak, a Magyar Orvostörténelmi Társaságnak, a Federation Mondiale de Neurologie neurológia szekciójának. Számos kitüntetés birtokosa (Érdemes Orvos, Magyar Sportorvosi Társaság Dalmady-émlékérme, Országos Szemészeti Intézet Hirschler-jutalomérme, Markusovszky-díj, Munka Érdemrend arany fokozata).

Kiváló szakmai tudása mellett egyenes, igazságszerető puritán egyénisége, szerény modora mindenki előtt igen tiszteletreméltóvá emelte. Széleskörű műveltségét még Nagyváradról hozta, szépirodalmi érdeklődése ifjú kora óta rendszeres olvasásra ösztönözte, s hallásának romlása is egyre inkább arra készítette, hogy szabad idejében kedvenc írói műveivel foglalkozzék.

1998-ban a Mária utcai Szemklinika fennállásának 90. évfordulója alkalmából rendezett ünnepi tudományos ülésre még eljött, hogy a számára annyira élményt adó épület falai között Grósz Emil szellemének hódolhasson. Személye történelmi atmoszférát sugárzott, s a klinika kezdetektől meglévő Vendégkönyvébe könnyes szemmel írta be nevét.

A nagy idők tanúja eltávozott azok után, akikre oly sokszor, oly ékes szavakkal emlékezett. A Mária utcai szemklinika volt munkatársának, egykori „krónikásának” megkülönböztetett helye van szívünkben és a Klinika parnasszusán, de valamennyi orvos szívében is, aki az Orvosi Hetilap hasábjain keresztül ismerhette őt és olvashatta felejthetetlen írásait.

**IRODALOM:** 1. *Bíró I.*: Schulek Vilmost száz évvel ezelőtt neveztek ki pesti professzorrá. *Orv. Hetil.*, 1975, 116, 333-335. – 2. *Bíró I.*: Önéletrajz (kézirat) – 3. *Bíró I.*: Egy klinika nem halhat meg... *Medicina*, Budapest, 1964.

*Salacz György dr.*



## Mikrobiológia és fertőző betegségek

**Anthrax.** Schwarz, T. F., Hassler, D., Braun, R. (Würzburg, Kraichtal, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wochschr., 2002, 127, 2181.

A lépfene világszerte elterjedt megbetegedés, melyet a Gram-pozitív spórárs *Bacillus anthracis* okoz. Gyakori vadon élő és háziállatokban, azonban a tényleges incidenciát nem ismerjük. Emberben a behatolás helye határozza meg a klinikai képet, így bőr-, bél- és tüdőanthrax formája ismert. A mai terápiás lehetőségek mellett a bőranthrax letalitása 1% alatt van, míg a bél- és tüdőanthrax letalitása 25–60% közötti. A legveszélyesebb a spórák inhalálása révén fellépő tüdőanthrax – itt a letalitás 90%-os.

Az alkalmazható vakcinák. A BioPort (Lansing, MI, USA) AVA adszorbeált vakcina az anthraxtenyésztet sejtmentes filtrátumát tartalmazza, tartalmazza a protektív antigént, a letális és ödémafaktort és Al-adjuvánst; konzerválva formalinnal és benzetonium-kloriddal van. Arra nincs elegendő adat, milyen védelmet nyújtana tüdőanthraxszal szemben. Oltási reakciók nem gyakoriak, leggyakoribb a túlérzékenység és a helyi reakciók. 3 dózisban alkalmazzák, subcután kéthetes intervallumokban, revakcinálást ajánlanak 6, 12, 18 hónap múlva.

Alkalmazását javasolják azoknak, akik foglalkozása rizikóval jár. Az amerikai és kanadai hadseregben rutinszerűen alkalmazzák. A civil lakosság részére az oltóanyag nem áll rendelkezésre.

[Ref.: Más vélemények szerint a jelenlegi vakcinák a jelentős oltási mellékhatások miatt nem alkalmasak humán alkalmazásra, s ezért ilyen irányban intenzív kutatások folynak.]

Kétyi Iván dr.

**Anthrax.** Koehler, T. M. (ed.) Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2002, 271.

A *Bacillus anthracis* genomja 5,3 megabázispár nagyságú, jelenlegi ismer-

reteink szerint 6700 gént hordoz, de ebből csak 4470 funkciója feltételezett (ismert gének szekvenciáival történő összevetés alapján), a maradék 2324 ismeretlen funkciójú. A különböző izolátumok DNS-homologitása igen magas, van ugyan egy nagyobb klonális eltérés bizonyos geográfiai kapcsolatban – A és B, ezeken belül kisebb eltérésekkel (A1, A2, A3, A4 és B1, B2), továbbá ismert egy variábilis szekvenencia (VNTR = variable number tandem repeated).

A *B. anthracis* patogenitásához két plazmid funkcionálása esszenciális, bár kromoszomális géntermékek, mint pl. a germinációért felelős (*gerY*), vagy a stressz szignál transzkripció gén (*sigB*), de megemlíthető *plcR* regulációs génye, mely ebben a speciesben feltehetően mutációt szenvedett, s ezért – bár a gének jelen vannak – nem termel foszfolipázt és haemolysint.

A pX01 jelzésű 182 kilobázispár (kbp) nagyságú plazmidja egy 44,8 kbp terjedelmű patogenitási szigetben hordozza a toxin géneket (*pagA*, *cya*, *lef*). A kódolt fehérjék – protektív antigén (PA), letális faktor (LF) és ödémafaktor (EF) önmagukba nem toxikusak, hanem PA-LF, ill. PA-EF kombinációkban ún. bináris toxinokat képeznek. A PA felel meg a bináris toxinok B, azaz receptorkötő láncának. Termelődése után egy kisebb része (20 kDa) lehasad, a maradék (63 kDa) heptamerré polimerizálódik. Funkciója a gazdasejtmembránon pórusképzés és rajta keresztül bináris toxinok transzportja. Az LF egy cink-endoproteáz, míg az EF egy calmodulindependens adenilát-cikláz. A pX01 is hordoz még germinációs géneket (*gerX*).

A másik plazmid – pX02 – plazmid 96 Kbp nagyságú, és ez hordozza a virulenciához nélkülözhetetlen tok géneket (*capB*, *C*, *A*). A tok nemcsak hatékony antiphagocytar hatású, de miután ε-kötésben D-glutaminsav polimer (Tomcsik, Bruckner és Ivánovics), az epitopok monoton ismétlődése miatt igen rossz antigén.

A *Bacillus* genusnak mintegy 65 speciese elfogadott ma. A *B. anthracis* az ún. *cereus* csoport tagja a *B. cereus* és *B. thuringiensis*-szel együtt. Sokan vannak azon a véleményen, hogy egyetlen speciessel állunk szemben,

miután a három speciest csak plazmidok különböztetik meg. Az ételmérgező *B. cereus* emetikus toxin és egy vagy több enterotoxin génjét plazmid hordozza. A *B. thuringiensis* Cry és Cyt toxinok génjei is plazmidon foglalnak helyet.

Kétyi Iván dr.

**A dengue elleni vakcinák jövője.** Halstead, S. B., Dean, J. (Dept. Prev. Med. 5824 Edson Lane, N. Bethesda, MD 20852, USA): Lancet, 2002, 360, 1243-1245.

Minden évben többszáz ezer dengue haemorrhagiás láz/dengue shock szindróma (DHF/DSS) fordul elő, világszerte több ezer halálos áldozatot követelve. Ma az egyetlen preventív lehetőség a vektor, az *Aedes aegypti* kontrollja. Ez a megközelítés drága és a legtöbb esetben hatástalan. A súlyos DHF/DSS esetek ott fordulnak elő, ahol a vírus több típusa kering; valamint az ismételt fertőzés alkalomával. Olyan vakcinára volna szükség, mely masszív, tartós és polivalens védelemet biztosít. Ilyen vakcinajelöltek már közel vannak a klinikai teszteszhez. E vakcinák közül számos kiméra jellegű, attenuált élő vírusos. A sárgaláz, a Japán encephalitis vírus és a Dengue 4 szerotípusa egyfonalas, pozitív szálú RNS-t tartalmazó flavivírus hasonló genetikai szerveződéssel és replikációs stratégiával. A dengue elleni vakcina várható sikere mellett szólnak a hatékony attenuált vírust tartalmazó sárgaláz és Japán encephalitis elleni vakcinák, és ezek kimérés változatainak eredményei, jelenleg klinikai I-es fázisban. A dengue elleni vakcina szükségességét alaposan alátámasztja, hogy igen magas a dengue által okozott morbiditás 2001–2002. során.

Monath, T. és mtsai sikeresen konstruáltak egy olyan hibrid vakcinát, melynek lényege, hogy az attenuált Japán encephalitis vírus törzsbe bevitték a sárgaláz vakcina törzs (D17) premembrán (prM) és envelope (E) génjét. A rekombináns vakcina szokatlan mellékhatással nem járt, és magas titerben kaptak neutralizáló antitesteket. Azonos elven készítették rekombináns vakcinát sárgaláz és a dengue mind a négy szerotípusával.



A dengue elleni vakcina biztonságát és hatékonyságát csak a 3. fázisú klinikai vizsgálatok dönthetik el.

**Epidemiologia.** A dengue vakcina bevezetése sürgető, ugyanis a II. világháború után szinte valamennyi trópusi országban fokozatosan több szerotípus terjedt el, melyek ma a pandémia jellegét öltő járványokat okoznak. A legelterjedtebb haemorrhagiás lázat okozó vírusról van szó. A DHF/DSS-nek az ötvenes évek közepén történt leírása óta 5 millió gyermek szorult kórházi ellátásra, és 70 000 halt meg. E mellett több tízmillió dengue lázat regisztráltak. A dengue egyúttal veszélyt jelent az utazók számára és a katonai erők részére.

**Patogenezis.** Szokatlan a denguefertőzésben, hogy súlyos kórképek azokban alakul ki, akik rendelkeznek ellenanyagokkal, akár passzívan jutottak hozzá (maternalis immunitás), akár egy más típusal történt korábbi fertőzés eredményeként – aktívan. Ekkor hamar jelentkeznek a kapilláris-permeabilitás, majd a hypovolemiás shock. Az intenzív kezelés sokat jelent, kezeletlen esetekben a DHF/DSS letalitása elérheti a 33%-ot. A magyarázat az ellenanyagok jelenléte és a súlyos klinikai kép között abban van, hogy a más típus által kiváltott ellenanyagok nem neutralizálnak, viszont immunkomplexet képeznek a vírussal, ami elősegíti a vírus invázióját. Ma hangsúlyozzák, hogy a korai magas vírusitergeret gyermekekben ugyanilyen fontosságú.

**Gazdaságosság.** A dengue elleni vakcina ára a közegészségügyben kb. 50 cent, drágább a privát szektorban (10 dollár).

Kétyi Iván dr.

### A légúti Streptococcus pneumoniae-fertőzéssel kapcsolatos új adatok.

Tan, T. Q. (Northwestern University Medical School, Division of Infectious Diseases, The Children's Memorial Hospital, 2300 Children's Plaza, Box 20, Chicago, USA IL 60614): Semin. Respir. Infect. 2002, 17, 3-9.

A Streptococcus pneumoniae- (S. p-) fertőzés világszerte igen gyakori. Gyermekek között a legtöbbször előforduló bakteriális patogén, amely pneumóniát (p), akut otitis mediát (AOM) és meningitist okozhat. Becsült adatok szerint az USA-ban évente 7 millió AOM, fél millió p., 55 000 bacteriaemia és 3000 meningitis háttérben van S. p-infekció. Az antibiotikum-rezisztens S. p. (leggyakrabban 6, 14 és 23 szerotípus) gyorsan terjed világszerte, így az eddigi kezelés már nem hatásos. Változ-

atni kell tehát az empirikus kezelési ajánlásokon, de az alternatív terápiás lehetőségek korlátozottak. Bár az antibiotikum-rezisztencia hatása az S. p-fertőzés lefolyására még nem pontosan ismert, de már befolyásolja a gyakorló orvosok terápiás szokásait, ezért nehezebb az empirikusan adandó antimikrobás szer kiválasztása és a kezelés drágább lett. Az S. p. a normál garatflóra része. A kolonizáció mértékét és időtartamát számos tényező befolyásolja. A kolonizáció aránya kisgyermekkorban magas (75%), majd az életkor előrehaladtával csökken, felnőttkorban már csak 2-9%. Tehát az S. p. garatváladékból történő kimutatása nem jelent betegséget. Az invazív betegség kialakulásának azonban feltétele a kolonizáció, ami leggyakrabban új törzsekkel való fertőzés után indul meg. Az S. p. mintegy 90 szerotípusa ismert, de ezek közül csak néhány okoz invazív fertőzést.

Az AOM gyermekkorban a leggyakoribb fertőző betegség, ezzel kapcsolatos az orvosi vizitek kb. egynegyede, és a költséggráfordítás is igen magas. A gyermekkorban AOM-k mintegy 40%-át S. p. okozza. Az anamnézis és klinikai kép alapján a kórokozóra nem lehet következtetni, az etiológiát csak a bakteriológiai vizsgálat bizonyítja. Mivel a spontán gyógyulás ritka, antibiotikum-kezelés indokolt.

A sinusitisek gyakran felső légúti vírusfertőzés következményeként alakulnak ki, és kb. 40%-ukat S. p. okozza. A sinusitis diagnózis csak akkor állítható fel, ha a tünetek érdemleges javulás nélkül legalább 10 napja fennállnak. Antibiotikum-kezelés indokolt.

Az AOM és a sinusitis antibiotikus kezelésének megválasztásánál figyelembe kell venni a leggyakoribb kórokozókat, ezek legvalószínűbb gyógyszerérzékenységét, a várható spontán gyógyulás arányát, a választott szer farmakodinamikáját és farmakokinetikáját. A legújabb amerikai ajánlás szerint az első választandó szernek a penicillinrezisztens S. p-re is hatásos kell legyen. E terápia kudarca esetén olyan kezelést kell alkalmazni, ami a penicillinrezisztens S. p-n kívül a béta-laktámazt termelő H. influenzae-re és az M. catarrhalisra is hatásos. Penicillinallergia esetén új makrolid adása jön szóba.

Az S. p. által okozott tracheitis, pharyngitis és epiglottitis ritka, de gyorsan progrediáló betegségek. Ezek fennállása esetén az antibiotikum-kezelésen kívül a légutak szabadon tartására kell törekedni.

Az S. p. gyakran okoz területen szerzett pneumóniát (CAP). Becsült adatok szerint az USA-ban 500 000 eset for-

dul elő évente. A klinikai kép az enyhe lefolyásútól az életet veszélyeztetőig terjedhet.

Az antibiotikumra rezisztens S. p. törzsek terjedése miatt az optimális kezelés olyan gyógyszer lenne, ami a penicillinre és egyéb antimikrobás szerre rezisztens S. p-re is hatásos. Bár az utóbbi időben egyre több olyan közlemény lát napvilágot, amelyek szerint a közepesen, sőt egyes esetekben magasan penicillinrezisztens S. p-fertőzések is jól reagálnak penicillinre, illetve egyéb béta-laktám antibiotikumra. Ezért kiterjesztett spektrumú cefalosporin, illetve nem béta-laktám antibiotikum kezelésre általában csak életveszélyes állapot, bizonyítottan magas fokú penicillinrezisztencia fennállásakor, vagy penicillinkezelésre nem reagálók esetében kerül sor.

Az S. p. által okozott betegségek megelőzése, illetve számának csökkentése vakcinációval lehetséges. A leggyakoribb szerotípusú törzsek által okozott betegségek száma felnőttek esetében vakcinációval jelentősen csökkenthető. Sajnos azonban a vakcinációnak 2 éves kor alatt nincs immunizáló hatása, valamint nem csökkenti a nasopharyngealis hordozók számát, és nem akadályozza meg a rezisztens törzsek terjedését. A gyermekkorban védelem biztosítására az a vakcináció alkalmas, amelyben a poliszacharid antigént olyan hordozó fehérjéhez kapcsolják, hogy T-dependens antigén keletkezzen, amelyre a gyermek immunrendszere is képes reagálni.

1992 óta számos vizsgálat bizonyítja, hogy a konjugált vakcinák hatásosak és biztonságosak gyermekekben. Alkalmazásukkor csökken az invazív S. p-fertőzések és a nyálkahártya-megbetegedések száma, valamint az antibiotikum- – főleg a széles spektrumú – használat. Úgy tűnik, hogy az egészséges gyermekek konjugált vakcinával való rutin immunizációja költséghatékony eljárás, mivel jelentősen csökkenti a gyermekkorban S. p-fertőzés kezelési költségeit.

Károlyi Alice dr.

## Orvosképzés

Változások azon nem Amerikában diplomázott orvosok adataiban, akik klinikai gyakorlatra jogosító bizonyítványt szeretnének azért, hogy az USA-ban végzett orvosok továbbképzési programjába részt vehessenek. Whelan, G. P., Gary, N. E., Kostis, J. és mtsai (Ge-



rald, P. Whelan MD, Educational Commission for Foreign Medical Graduates, 3624 Market St., Philadelphia, PA 19104, USA): JAMA, 2002, 288, 1079-1084.

Az Egyesült Államok orvosi munkarejének jelentős részét, gyakorlatban a praktizáló orvosok mintegy egygyedét azok az orvosok képezik, akik diplomájukat nem az USA, Puerto Rico, vagy Kanada egyetemén szereztek. 1958 óta a külföldi diplomás orvosok képzési bizottsága, az ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates) lehetővé tette, hogy a külföldi orvosok az amerikai orvostovábbképző programban részt vehessenek. Ehhez azonban orvosi gyakorlatra jogosító bizonyítványt kell szereznii. A programot a diplomás orvosok továbbképzési bizottsága akkreditálta. Az évek folyamán a követelményeket ugyan módosították, a nemrégiben bevezetett változások azonban hatással lehetnek a külföldi diplomás-orvos állomány nagyságára és profiljára. Mivel évente több, mint 5000 külföldi diplomás lép be a továbbképzési programba, az orvosi gyakorlatra jogosító ECFMG bizonyítványra várók száma, jellegzetessége változik, ez pedig az amerikai orvosi munkaerő-gazdálkodást is befolyásolja.

Az ECFMG jogosítvány követelményei megtalálhatók könyv formájában és a világhálón (www.ecfmg.org). A jelöltnek olyan orvosi diplomával kell rendelkeznie, amit a WHO által elismert, a World Directory of Medical Schoolban szereplő egyetem állított ki. A jelöltnek TOEFL (Test of English as a Foreign Language) vizsgával igazolnia kell angol nyelvtudását. Megfelelő pontszámot kell elérnie az USMLE (United States Medical Licensing Examination) *első* (alaptudományok) és *második* (klinikai tudományok) *fokozatú* hitelesítő vizsgáin. 1998 óta további követelmény a gyakorlati alkalmasság bizonyítása a CSA (Clinical Skill Assessment) vizsga letételével. Ez a vizsga igazolja, hogy a jelölt képes a beteg adatainak összegyűjtésére, értelmezésére és azon a szinten tud kommunikálni, mint az amerikai és kanadai egyetemeken végzett hallgatók.

A CSA során a vizsgázók 10 alkalommal találkoznak standardizált betegekkel, akiktől (folyékony) angol nyelven anamnézist vesznek fel, célzott fizikális vizsgálatot végeznek és az esetről írásos összefoglalást készítenek. A standardizált betegek értékelik és osztályozzák a jelölt tevékenységét, interperszonális kapcsolatteremtő készségét, angolnyelvtudását egy megadott lista alapján, 4 szempont szerint. A betegek által adott érdem-

jegyeket egy holisztikus osztályozási módszernek megfelelően *gyakorló orvosok* dolgozzák fel. A folyékony angoltudást a CSA során sokkal szigorúbban veszik figyelembe, mint a TOEFL vizsgán. Az értékelés során azt veszik figyelembe, hogy a vizsgázó megfelelt, vagy nem felelt meg az ICE (*Integrated Clinical Encounter*: adatgyűjtés, anamnézis, fizikális vizsgálat, kórlapfogalmazás) és a COM (Doctor-Patient Communications: személyes ügyesség, angol nyelvű beszédkészség) előírásainak.

A CSA-t csak Philadelphiában lehet letenni, egy hétig tartó, délelőtti-délutáni vizsgákkal. A jelölteknek be kell mutatniuk érvényes útiokmányukat és vizsgadíjat kell fizetni. A vizsgák időpontját közzéteszik, előre kell jelentkezni. Régebben a CSA előtt a TOEFL vizsgát és az USMLE mindkét fokozatát le kellett tenni. A módosítás után elég csak az USMLE első fokozatát teljesíteni, a második fokozatot a CSA után is lehet pótolni. Csak sikeres CSA vizsga után, ECFMG jogosítvánnyal praktizálhatnak a külföldiek és vehetnek részt az amerikai orvostovábbképző programokban.

Különböző adatbázisok segítségével tanulmányozták, hogy hogyan változtak az ECFMG jogosítványra aspirálók adatai, 1995 és 2001 között.

Az USMLE vizsga első fokozatát teljesítők száma 45,5%-kal (36 983-ról 12 122-re), a második fokozatot teljesítők száma pedig 38,1%-kal (31 751-ről 12 122-re) csökkent. Az évente kiadott ECFMG jogosítványok száma is csökken: 1995–1998 között ez 12 000–9000 között volt, 1999–2001 között pedig évente kevesebb, mint 6000 jogosítványt adtak ki. Bár a jelentkezők és a vizsgákat sikeresen teljesítők száma ugyan csökken, a jelöltek képzettsége, rátermettségük a klinikai gyakorlatra minőségileg javult. Így azokra az üres állásokra, amiket az Amerikában diplomázott orvosok nem töltenek be, megfelelő számú, jogosítvánnyal rendelkező, külföldi diplomás orvos áll rendelkezésre.

[*Ref.: Az Egyesült Államok szigorúan védi saját orvosainak érdekét. Külföldiek csak bonyolult, nehéz és drága vizsgasorozat után kaphatnak klinikai gyakorlatra jogosító bizonyítványt.*]

Sándor Tamás dr.

## A prevenció kérdései

**Plazmahomocisztein-szintet csökkentő folsav-B<sub>12</sub>-vitamin-B<sub>6</sub>-vitamin kezelés hatása a percutan co-**

**ronariaintervenció eredményeire (Swiss Heart Study).** Schnyder\*, G., Roffi, M., Pin, R. és Hess, O. M. (\*Division of Cardiology, UCSD Medical Center, University of California, San Diego, CA USA): JAMA, 2002, 288, 973-979.

A percutan coronariaintervenció (PCI) területén észlelt technikai fejlődés [*stent, thrombocytafunkció gátlás, Ref.*] ellenére a restenosis továbbra is fontos probléma. A plazmahomocisztein-szint önálló cardiovascularis rizikófaktornak számít: a koszorúér-betegség súlyosságával, halálozásával mutat szoros korrelációt, sőt a coronariaangioplastica utáni kimenetel tekintetében is prediktív tényező.

A szerzők egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmányban vizsgálták összesen 553 beválasztott, angioplasticán átment beteg esetében a homociszteinszint csökkentő kezelés hatékonyságát az 1998 májusától 1999 áprilisáig tartó időszakban. Az instabil angina, szubakut myocardialis infarctus, vitaminok szedése kizáró tényezők voltak. A betegek fél évig kapták a folsav (1 mg/d), B<sub>12</sub>-vitamin (400 µg/d) és B<sub>6</sub>-vitamin (10 mg/d) kombinációt. A kontrollvizsgálatokat 6 és 12 hónap múlva végezték. A végpontok: halál, szívhalál, nonfatális myocardialis infarctus (új Q-hullám megjelenése az EKG-n), újabb revascularisatio szükségessége, és a „kompozit” végpont: bármely fenti előfordulása.

Vitaminkombinációt 272, placebo 281 beteg kapott, összesen 741 szűkületet kezeltek sikeresen. Összesen 70 beteg nem fejezte be a tanulmányt a kezelés abbahagyása, vagy a kontrollvizsgálat elutasítása miatt, illetve két beteget reverzibilis kontrasztanyag-nephropathia következtében zártak ki. A tanulmány elején nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a coronariabetegség és a laesio súlyosságában, a stentek és glycoprotein IIb/IIIa inhibitorok alkalmazásában, a rutin gyógyszerelésben és a laboratóriumi paraméterekben, beleértve a plazmahomocisztein-szintet is. A fél éves kezelés után a folsav-B<sub>12</sub>-B<sub>6</sub> csoportban szignifikánsan alacsonyabb homociszteinszintet mértek a placebo kapott csoporthoz hasonlítva: 1,01 mg/ml vs. 1,36 mg/ml (p < 0,001). Átlagosan 14 ± 3 hónap után a kezelt betegcsoport 14,0%-ában, a placebo kapott csoport 19,9%-ában volt szükséges ismételt revascularisatio (p = 0,06). A beavatkozások számottevő része a korábban javított laesio restenosisa miatt történt mindkét csoportban (kezelt: 9,9%, placebo: 16,0%, p = 0,03). A rizikófaktorokhoz illesztés



kor, nem, stenthasználat, az ér mérete, a laesio elhelyezkedése, glycoprotein IIb/IIIa inhibitor alkalmazása szempontjából szignifikánsan nem befolyásolta az eredmények folsav-B<sub>12</sub>-vitamin-B<sub>6</sub>-vitamin kezeléssel való összefüggést. A kezelt betegeknek statisztikailag nem szignifikáns trend mutatkozott a nonfatális myocardialis infarctus, az ösztimortalitás, és a cardialis halálozás csökkenésének irányába. A definiált kompozit végpont tekintetében szignifikáns különbség volt a folsav-B<sub>12</sub>-vitamin-B<sub>6</sub>-vitamin csoport javára fél év után: 11,4% vs. 18,9% (p = 0,02), amely fennállt egy év után is: 15,4% vs. 22,8% (p = 0,03). Kiemelendő, hogy a kezelés elhagyását követően fél évvel is szignifikáns volt a két csoport közötti eltérés.

A tanulmány igazolta, hogy a plazmahomocisztein-szint csökkentése folsav-B<sub>12</sub>-vitamin-B<sub>6</sub>-vitamin kombinációval javítja a PCI egyéves eredményeit az ismételt revascularisatio szükségése, nonfatális myocardialis infarctus, szív vagy egyéb eredet halálozás tekintetében.

Hejjes László dr.

## Szív- és vérkeringési betegségek

**A coronaria „steal”-szindróma. Kompetíció a bal kar és a szív elülső fala között (Kazuisztika).** Bäumer, A. T., Nickenig, G., Moka, D. és mtsa (Klinik III für Innere Medizin, Joseph Stelzmann Straße 9., D-50924 Köln, Németország, e-mail: Anselm.Baeumer@medizin.uni-koeln.de): Dtsch. Med. Wochenschrift, 2002, 127, 1134-1136.

Az Orvosi Hetilap szerkesztősége által küldött referálandó közlemény szerzői a coronaria „steal”-szindrómát tárgyalják, egy eset ismertetése kapcsán, ahol kompetíció alakult ki a vérkeringés szintjén a bal kar és a szív elülső fala között.

Egy 46 éves, általános verőéreményedésben és háromérbetegségben szenvedő nőbetegnek 17 hónappal a sikeres primer, háromszoros aortocoronaria bypass (ACB) műtétet követően ismét stabil angina pectoris és az EKG-n ST-depresszió jelentkezett. A kiújult panaszok, ill. klinikai eltérések akkor léptek fel, amikor bal karjával végzett nehezebb fizikai munkát. A beteg kórelőzményéből kiemelendő, hogy az ACB-műtét előtt 1 évvel hátsó fal infarctusa volt, melyet a jobb oldali koszorúér többszörös stentimp-

lantációjával kezeltek. Ezenkívül a bal a. carotis interna (ICA) spontán dissectioja és tüneteket okozó perifériás arteriosclerosis (st. IIa) is volt.

Az ACB-műtét a. mammaria interna (IMA) bypassból állt, a bal koszorúér ramus interventricularis anteriorjára (RIVA), valamint két vénás bypassból a ramus marginalisra és a jobb koszorúérre (RCA). A cardiovascularis rizikót a régóta ismert artériás hypertonia, a jól kontrollált hyperlipoproteinaemia és a kb. évi 20 dobozos dohányzás jelentette, mely utóbbit az ACB-műtét időpontjában hagyott abba. Az ACB-műtét előtt a supraaorticus erek Doppler-szonográfiával normálisnak mutatkoztak. Felvételek fizikális vizsgálattal a jobb karon magasabb vérnyomást mértek, mint a bal karon, s a különbség meghaladta a 20 Hgmm-t.

Laboratóriumi vizsgálattal kezelés melletti normális koleszterin-, HDL-koleszterin-, LDL-koleszterin-, lipoprotein-a-, vesefunkciós, vérkép-, HbA<sub>1c</sub>-, CRP- és süllyedésértékeket találtak. A nyaki artériák duplex UH-vizsgálata a bal ICA dissectióját mutatta retrograd úton perfundált bal a. vertebralisszal, s a bal oldali a. subclavia proximális szakaszában nem tudott kimutatni áramlást. Jobb oldalon alacsony fokú ICA-szűkület és a jobb carotisvillában masszív plakkok mutatkoztak.

A <sup>99m</sup>Tc-szívizom-szcintigráfia az alacsony szívfrekvencia ellenére az elülső fal csökkent aktivitását mutatta a bal kar súlyzóterhelése alatt. Ez kifejezettebb volt, mint kerékpárergométeres terhelésnél. Az ismételt elvégzett koszorúér-angiográfia retrograd áramlást mutatott az IMA-bypassban. Az RCA-n és a ramus marginalison lévő vénás áthidalások eltérés nélkül telődtek kontrasztanyaggal. Amikor megpróbálták a bal a. subclaviát ábrázolni, az ér proximális elzáródását találták. A stenocardia enyhe volt, s neurológiai tünetek sem mutatkoztak, így az 500–1000 méter dysbasiás távolsággal járó perifériás arteriosclerosis által korlátozott beteget optimalizált gyógyszeres kezeléssel [retard hatású nitrátkészítménnyel és béta-receptor-blokkolóval (carvedilol; egyidejű perifériás vasodilatator hatás)] bocsátották otthonába, mert a beteg elutasította az a. subclavia átjárhatóságának mind a percutan transluminális, mind pedig operatív helyreállítását.

[Ref.: A coronaria „steal”-szindróma (coronary-subclavian steal syndrome, CSSS) incidenciája növekszik, s az IMA-bypassban átesett betegek között mintegy 0,4%-ot tesz ki. A CSSS felismerése fontos azoknál az ACB-műtéten átesett betegek-

nél, akik olyan panaszok kiújulását jelzik, mely alapján bypass-szűkültre vagy elzáródásra gondolnánk. El kell azonban különíteni a klasszikus „subclavian steal”-szindrómától, melyben az a. subclavia aortával való összeköttetése hiányzik, s mely típusos esetben a kar megterhelésekor neurológiai tüneteket okoz a bal vertebralis ellátási terület „steal”-jével.

Azoknak a betegeknek, akik korábban IMA-bypass útján szívizom-revascularisatió estek át, nagyobb a kockázatuk CSSS kialakulására. A szerzők szerint ezért kellene a generalizált érbetegségben szenvedőknél, valamint azoknál a betegeknek, ahol a kulcsfontos régióban pulzusszinkron áramlási zörej, vagy a két karon mért vérnyomás 20 Hgmm-nél nagyobb különbség mutatkozik, preoperatív rizikófelmérés részeként koszorúérangiográfia során a bal a. subclaviát ábrázolni egészen a bal a. mammaria interna eredéséig. CSSS-re kell gondolni, amikor a koszorúér-angiográfia során jelentős retrograd áramlás mutatkozik egy IMA-bypassban, s egyidejűleg a natív koszorúerek anterograd módon telődnek kontrasztanyaggal.

A kezelés lehetőségei magában foglalják a szívizom revascularisatióját, a carotis-subclavia bypass műtétet, az a. subclavia transzpozícióját az a. carotis sinistrára, a percutan transluminális angioplaszticát (stenttel vagy anélkül) és a percutan transluminális atherectomiát. A carotis-subclavia bypass műtét véna- vagy műanyag graft segítségével történik, ez az általában elfogadott kezelés, azonban kétségtelenül egyre sikeresebbnek mutatkoznak a percutan transluminális beavatkozások, melyek egy kevésbé invazív alternatív kezelési stratégiát képviselnek. A proximális subclaviaszűkületek ballonangioplasticája biztos és hatékony módszer, mely jó hosszú távú eredményt ad, de ezzel a módszerrel az a. subclavia teljes elzáródásánál a recanalizációt nehéz elérni.

A szerzők cikkükkel felhívták a figyelmet a koszorúérpótló műtétek egy lehetséges szövődésére, a CSSS-ra, mely egyszerű, klinikai, ill. radiológiai módszerekkel könnyen diagnosztizálható, valamint operatív és invazív radiológiai úton megoldható.]

Pálvölgyi Attila dr.

**Losartan hatása a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra izolált systolés hypertoniában és bal kamra hypertrophiában szenvedő betegekben. A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) alvizsgálata.** Kjeldsen, S. E., Dahlöf, B., Devereux, R. B. és mtsai (Sverre E. Kjeldsen, MD, Dept. of Cardiology, Ullevaal Hospital, Kirkevein 166, N-0407 Oslo, Norvégia): JAMA, 2002, 288, 1491-1498.



Az utóbbi évek számos nemzetközi vizsgálata (MRFIT, NHANES-III) igazolta, hogy a systolés vérnyomás kapcsolata a hipertóniás célszervkárosodásokkal szorosabb, mint a diastolés vérnyomásé. Az izolált systolés hipertonia (ISH), melynek prevalenciája a korrall nő és a leggyakoribb típusa a hipertonia betegségnek 65 éves életkor felett, a cardiovascularis mortalitást megháromszorozza, míg a cardiovascularis morbiditást és az összmortalitást megkétszerezi. Staessen 2000-ben publikált metanalízise a placebokontrollált vizsgálatok eredményeiről azt igazolta, hogy az ISH kezelése szignifikáns mértékben csökkenti az összmortalitást, a cardiovascularis mortalitást, a cardiovascularis morbiditást, illetve a stroke, valamint a coronariaesemények arányát. A bal kamra hypertrophia a hipertonia okozta cardiovascularis szövődmények erős és önálló rizikótényezője. Az ISH okozta koncentrikus bal kamra hypertrophia prognózisa különösen rossz.

A fentiek miatt különösen értékes a LIFE tanulmány cikkben ismertetett alvizsgálata, mely az első összehasonlító gyógyszervizsgálat ISH-ban szenvedő betegek esetében. A vizsgálat során az angiotenzin-II-receptor-antagonista losartan és a béta-receptor-blokkoló atenolol hatását vizsgálták cardiovascularis halálozás, stroke és myocardialis infarctus gyakoriságára ISH-ban és EKG-val igazolt bal kamra hypertrophiában szenvedő betegek esetében. A vizsgálatot befejező 1310 beteg adatainak analízise azt mutatta, hogy annak ellenére, hogy a losartannal és az atenolollal kezelt csoportban elért vérnyomáscsökkenés azonos mértékű (28/9 Hgmm) volt, a losartannal kezelt csoportban az elsődleges összetett végpont (a cardiovascularis morbiditás és mortalitás) tekintetében 25%-os relatív rizikócsökkenés volt megfigyelhető az atenolollal kezelt csoporthoz képest. A losartannal kezelt csoportban ugyanis mind a cardiovascularis halálozás (4,1% vs. 7,8%), mind a stroke (4,8% vs. 8,4%) szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordult elő. Az összmortalitás (10% vs. 14%) szintén ebben a csoportban volt alacsonyabb, akárcsak az újonnan keletkezett diabetes (5,8% vs. 9%). Ugyanakkor nem volt különbség a losartan és az atenolol szedő csoport között myocardialis infarctus (4,7% vs. 5,4%), revascularisatio (7,4% vs. 6,6%), illetve angina pectoris (5,2% vs. 3,5%) és szívelégtelenség (3,9% vs. 6%) miatti hospitalisatio tekintetében. Akárcsak a LIFE főtanulmányban, ebben az alvisz-

gálatban is bebizonyosodott, hogy az EKG-val igazolt bal kamra hypertrophia mértéke jobban csökkent a losartannal kezelt csoportban.

E vizsgálat alapján a losartan ISH-ban szenvedő betegek kezelésében jobbnak bizonyult mind a cardiovascularis események megelőzése (különösen cardiovascularis halálozás és stroke) tekintetében, mind az összmortalitás csökkentésében. Ugyanakkor nem ismert, hogy az ISH kezelésében elsődlegesen használt diureticus, illetve kalciumantagonista kezeléshez képest szorosabb-e. Erre újabb vizsgálatoknak kell választ adniuk.

Járai Zoltán dr.

**Citokinek szerepe az atherosclerosis kialakulásában.** Kähler, J., Osterholz, S., Patten, M., Koester, R., Menertz, T. (Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, D-20246 Hamburg, Németország, e-mail: kaehler@uke.uni-hamburg.de); Deutsche Klinische Wochenschrift, 2002, 127, 94-99.

Napjainkban egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az érlemezésedés folyamán észlelhető gyulladásnak. Az atherogen folyamatban B- és T-lymphocyták, macrophagok és az érfalet sejteik, elsősorban az endothel-sejtek és az érfalet monocytái kommunikálnak egymással. Ez a kapcsolat citokinek, kemokinek és adhéziós molekulák segítségével valósul meg.

A közlemény az atherosclerosis kialakulásában szereplő legfontosabb citokinek és egyéb jelátvivő molekulák általános tulajdonságait ismerteti. Ezek a molekulák az alábbiak: tumor-necrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interkleukin-6 (IL-6), monocyta kemoattraktáns protein (MCP-1), transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ), kolóniastimuláló faktorok (G-CSF, GM-CSF, M-CSF), thrombocyta eredeti növekedési faktor platelet-derived growth factor, PDGF), szöveti faktor (tissue factor, TF), CD40-ligand (CD40L). Ezt követően a szerző az érlemezésedés öt speciális történéseiben elemzi a fenti citokinek szerepét.

1. *Citokinek hyperlipoproteinaemiában.* Az oxidált LDL a macrophagokban a TNF- $\alpha$  és IL-1 szintézist fokozza. Az előbbi a lymphocyták és az érfalet monocyták atheroscleroticus plakkba történő vándorlását és a kollagénszintézist fokozza. Az IL-1 az intimába irányuló leukocytamigrációt elősegítő adhéziós molekulák terme-

lődését serkenti. Az oxidált LL az IL-6 és a PGDF szekrécióját is növeli. A PGDF thrombogen, és az érfalet monocytáinak proliferációját fokozza. Hyperlipoproteinaemiás betegekben a TGF- $\beta$  elősegíti a lipoproteinek felhalmozódását a macrophagokban, és proteolyticus folyamatok aktiválásával a scleroticus plakk destabilizációját, végül reptúróját okozza. A kolesterinszegény étrend csökkenti a CD40L és a TF szintézist, ezek a citokinek az érfalet leukocytadhéziót és thrombusképződést okoznak. A kolesterinszintézist gátló gyógyszerek csökkentik a macrophagok TF termelését.

2. *Citokinek nagyvérköri hipertóniában.* A magas vérnyomás nemcsak aspecifikus és idő előtti érfaletkárosodást okoz, hanem egyéb, jól jellemezhető úton is fokozza az érlemezésedést. Hipertóniás betegekben az emelkedett IL-1-szint független rizikófaktornak bizonyult. Az érshűtő hatású angiotenzin II az MCP-1 szintézist fokozza, mely a monocyták fokozott érfalet bevándorlásához vezet, gátolva ezzel az értágító hatású NO elérhetőségét. Mindez további MCP-1-termelődést okoz. Az antihypertensív kezelés csökkenti az IL-1 és az MCP-1 szérumszintjét. Angiotenzin-konvertáz- (ACE-) inhibitorokkal a folyamat meggátolható. Az angiotenzin II további atherogen hatása az IL-6 szintézisének és az akut fázis fehérjék májbeli termelődésének fokozása.

3. *Citokinek szerepe az érlemezésedés plakk kialakulásában.* Számos tanulmány bizonyítja, hogy a scleroticus plakk létrejöttében fontos szerepet játszik a krónikus gyulladás. Kimutatták, hogy a normális tartomány felső részére eső, 3 mg/l feletti C-reaktív protein (CRP-) szint előrejelzi a szív- és érrendszeri történéseket. A TNF- $\alpha$  elősegíti az érfalet-simaizomsejtek, fehérvérsejtek és fibroblastok plakkba történő bevándorlását. A TNF- $\alpha$  termelődését a HDL-koleszterin csökkenti. Az oxidált LDL IL-1 által mediált atherogen hatását már említettük. Fontos tudni, hogy csak a coronariabetegségben szenvedők endothel-sejtjei és macrophagjai termelnek IL-1-et, az egészséges egyéneké nem. Az MCP-1 a monocyták endothel-sejthez történő adhéziójának fokozásával járul hozzá a plakk képződéséhez. A TGF- $\beta$  elősegíti a macrophagokban a zsírlerakódást, proteolitikus enzimek aktiválásával ezekben a sejtekben a plakk instabilizálódásához vezet. A TGF- $\beta$  ezenkívül fokozza a kollagénszintézist és kalciumlerakódást a plakkban. A CD40L a fehérvérsejtek toborzását serkenti,



CD40L-ellenes antitestek csökkentik a plakk méretét. A CD40L fokozza a kötőszövet képződését, mely a plakk destabilizációjához vezet.

4. *Citokinek szerepe a coronariarestenosis kialakulásában.* Míg az elsődleges plakk évek alatt jön létre, a restenosis fél éven belül alakul ki. Ez utóbbi létrejöttében főleg a thrombocyták által termelt PDGF-nak van szerepe, mely a PTCA alatt aktiválódik. A PDGF elsősorban az érfalsimaizomsejtjeinek proliferációját idézi elő, receptorának gátlása késlelteti a PTCA utáni restenosis kialakulását. A vérlemezkék trombin által történő aktivációja egyrészt az IL-1-en keresztül az érfali simaizomsejtek IL-6-termelését serkenti, mely a májban az akut fázis fehérjék szintézisét is fokozza. Másrészt az MCP-1 termelődése is növekszik, ez a monocyták endothelhez történő adhézióját stimulálja. A TGF- $\beta$  sejtproliferációt és kollagénszintézist okozó hatásával járul hozzá a restenosis kialakulásához, az IL-1 és a TNF- $\alpha$  pedig a monocyták és neutrophil granulocyták laesióba történő bevándorlásának elősegítésével.

5. *Citokinek és az akut coronariaszindróma, szívinfarktus.* Mindkét esetben azonos citokinmintázat alakul ki. A szívizom vérellátásának csökkenése során nő a TNF- $\alpha$  szintézise, mely a májban az akut fázis fehérjék termelődésének megváltozásához vezet. Az MCP-1 szérumkoncentrációja is emelkedik, ez a vérlemezkék TF-termelését fokozza, mely a trombinképződés és a thrombocytáaggregáció további serkentésével circulus vitiosus kialakulásához vezet. A monocyták és az endothelium TGF- $\beta$  termelése is növekszik. A szívinfarktus utáni reperfüzió során a TGF- $\beta$  a neutrophilek endothelhez történő tapadásának gátlásával védő szerepet játszik. Akut coronariaszindrómás betegek szérumában az IL-1 és az IL-6 koncentrációja megemelkedik, ez a cardiovascularis történések kialakulásának valószínűségével egyenesen arányos. Klinikailag tünetmentes betegekben az IL-6-szint meghatározása alkalmas a szívinfarktus kockázatának becslésére. Az IL-1 és IL-6 valódi kóros szerepe az érelmeszesedés e vonatkozásában azonban még nem bizonyított.

Kalabay László jr. dr.

## Trópusi medicina

**Külföldről hazatérők eosinophiliájának diagnosztikus jelentősége.** Schulte, C. és mtsai (Herzogspi-

talstr. 20, 80331 München, Németország): Clin. Infect. Dis., 2002, 34, 407-411.

A németek nemcsak precizitásukról, hanem utazási kedvükről is ismertek. Ez a közlemény a müncheni egyetem fertőző betegségek és trópusi medicina intézetéből való, és arra utal, hogy a német turisták a világ minden részében megfordulnak, s noha náluk is kötelezőek bizonyos védőoltások, mégis széleskörűen különbözõ trópusi betegségekkel térnek haza.

A közlemény a hazatérõ utazókön végzett vérvizsgálatokból elsősorban az eosinophilia jelentőségét emeli ki. Eosinophilia leginkább allergiás megbetegedésekhez, kollagénbetegségekhez és rosszindulatú folyamatokhoz társul, de közismert a bélférgesekkel történt fertőzéssel járó jelentősebb eosinophilia is.

A szerzőcsoport azt vizsgálja ebben a közleményben, hogy a többségében trópusi vidékekről hazatérõ németek vérvizsgálataiban észlelt eosinophilia utal-e egyértelműen a külföldön szerzett fertőzésekre. 14 298 egyént vizsgáltak, akik a fejlődő országokból érkeztek haza. Közülük 689-nek volt 8%-osnál kifejezettebb eosinophiliája (4,8%), a nemek szerinti arány az átlagos népességhez viszonyítva is valamivel magasabb a férfiakban. Az utazók átlagos életkora 34,3 év volt (de volt köztük 86 éves is), többségük európai születésű és német nemzetiségű volt. A kinttartózkodás ideje eléggé szélsőséges értékeket mutatott, az átlagos tartam 35 nap volt.

Az eosinophiliás egyének közül a többség Afrikában járt (47,7%), közülük is legtöbben Afrika nyugati és középső részén. 240-en (34,8%) Ázsiából jöttek vissza, legtöbben Indonéziából. Az amerikai kontinenst látogatók közül északról délre haladva növekedett az eosinophiliások száma. A vérvételek időpontjában a vizsgáltak eosinophiliája 33%-ban tünetmentes volt. A tünetek közül első helyen a fáradtságérzés, majd a hasmenés és a bőrsérülések álltak (24,4%, 21,3%, 17,1%).

A fentebb már elmondottak értelmében az eosinophilia diagnosztikus jelentőségét nagyobbak lehetett volna gondolni, mint ahogyan ez csak 248 páciensbe igazolódott (36%). A bélférgesség különböző formáiban mindössze 18,9%-ban volt az eosinophiliának prediktív értéke. Egy összefoglaló táblázatban is rögzítették a szerzők a különböző betegségeket, az utazók számát, valamint az eosinophilia gyakoriságát. *Bélférges fertőzöttek* (legtöbb volt a schistosomiasis) között a kóreljelő eosinophilia a már említett 17,8% volt, a protozoonok által okozott

infekciókban (legtöbb amoebiasis) 13,5%-ban utalt az eosinophilia az infekcióra (56 beteg), a vírus okozta 10 betegségben a HIV-fertőzöttek körében észleltek 16,8%-ban eosinophiliát. 22 allergiás megbetegedés is előfordult, ezek közül a bakteriális eredetűek voltak legnagyobb számban, az ebbe a csoportba tartozók között 10-11%-os eosinophiliát találtak. Ectoparasiták (scabies) és immunológiai vonatkozású betegség (colitis ulcerosa) elenyésző számban fordult elő, az eosinophilia aránya 10% alatti volt.

Az igen részletes vizsgálatok eredményeként a szerzők az eosinophilia jelentőségét tekintve csalódásuknak adnak hangot, mert bár a fejlődő és trópusi országokban utazók körében az onnan hozott betegségek 60%-osnál is nagyobb arányba fordulhatnak elő, az eosinophilia nem ad olyan támpontot ezekre a betegségekre, mint ahogyan eredetileg elképzelték. Ezért az ilyen visszatérő utazók vizsgálata során sok egyéb tényezőre is figyelemmel kell lenni (az adott országban honos megbetegedések, az oda-utazók expozíciója, a klinikai jelek és tünetek stb.), s a laboratóriumi vizsgálatok csak kiegészítik mindezeket.

Iványi János dr.

**A schistosomiasis.** Ross, A. G. P. és mtsai (Queensland Institute of Medical Research, 300 Herston Rd., Brisbane, Queensland 4029 Ausztrália D. P. McManus): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1212-1220.

A schistosomiasis, régi nevén bilharziasis a nemzetközileg kontrollált 10 legfontosabb trópusi betegség közé tartozik. Napjainkban 200 millió ember beteg a Föld 74 országában. Tudományos és Világbank Fejlesztési Program foglalkozik ezzel a súlyos problémával. A jelentős eredmények ellenére a fertőzés továbbterjed újabb területekre.

Földrajzilag a *Sch. haematobium*, *mansoni* és *intercalatum* által okozott infekciók zöme a Szahara alatti afrikai régiókban jelentkezik, a *Sch. japonicum* Kínában, Indonéziában és a Fülöp-szigeteken fordul elő, Kambozsában és Laoszban a Mekong folyó mentén *Sch. mekongi* néven szerepel a kórokozó.

Az érintett országok vízellátásával kapcsolatos környezeti változások és a népesség migrációjának fokozódása elősegítik a schistosomiasis terjedését az eddigi védőintézkedések ellenére.

Például a Szenegal folyónál épített Diama gát a *Sch. mansoni* fellépését váltotta ki Mauritániában és Szene-



gálban. Egyiptomban az Asszuáni gát létének tulajdonítható a *Sch. haematobium* vulturialis eliminációja a Nílus-delta vidékén és ugyanakkor a *Sch. mansoni* térhódítása Felső-Egyiptomban. Kínában a Jangce folyó két endémiás területet összekötő most épülő gátjának potenciális hatását folyamatosan ellenőrzi az ottani egészségügyi minisztérium a fertőzés átvitelének szempontjából. Szomáliában és Dzsibutiban a menekült és kiszorított populáció mozgása vezetett a *Sch. mansoni* megjelenéséhez.

A közleményben a szerzők a kórokozó életciklusát követve ismertetik a betegség patogenezisét, klinikai megnyilvánulásait, epidemiológiáját, valamint a diagnosztikai és terápiás lehetőségeket. Végül a megelőzés problémájával foglalkoznak.

A megbetegedés első azonnali tünete az ún. cercaria-dermatitis maculopapulosus bőrelváltozása a fertőzőképes lárva bőrön átjutását követően. Ez leggyakrabban a trópusi édesvizekben fürdőző turistákat, bevándorlókat veszélyezteti a megfelelő felvilágosítás hiánya következtében. Sajnos az USA-ban és több más fejlődő országban a schistosomiasis nem tartozik a nyilvántartott betegségek közé.

Az akut klinikai kórforma, a Katayama-láz, a fertőzött vízzel való érintkezést követő 14–84. napon belül manifesztálódik. Elhúzódó lázas állapot, általános tünetek, légzőszervi panaszok és dysenteria-szerű véres hasmenés jellemző. A peték szöveti infiltrációjával magyarázható a tünetegyüttes.

A krónikus szakaszt a peteszóródást követő kötőszövet-szaporodás uralja, súlyos szervi károsodásokkal. Ez a folyamat a perivascularis szövetek peték általi beszűrődésével kezdődik. A *Sch. haematobium* infekció urogenitalis, a *Sch. mansoni* és *Sch. japonicum* emésztőszervi, valamint májkárosodást okoz. A betegség idegrendszeri megnyilvánulásai lehetnek centrális és perifériás lokalizációjúak.

A *Sch. japonicum* epilepsziát válthat ki, a *Sch. mansoni* és *haematobium* pedig transversalis myelitist eredményezhet.

A krónikus kórképeknél carcinomás elfajulás előfordulhat, de nem túl gyakran. HBV- és HCV-koinfekció rontja a prognózist.

A korai diagnózishoz részletes epidemiológiai anamnézis, parazitológiai, hematológiai, immunológiai vizsgálatok szükségesek.

Azoknál a betegeknél, ahol típusos klinikai tünetek mellett nem mutathatók ki peték sem a székletből, sem a vizeletből, biopsziát kell végezni a hólyag vagy végbél nyálkahártyájá-

ból. Progresszív fibrosinál májbiopszia is szükséges.

Fontosak a kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok az eosinophilia, anaemia és a biokémiai eltérések kimutatására. A májfibrosis egyik jellemző biokémiai markere a III. és IV. típusú prokollagen peptid szérumszintjének emelkedése.

Az immundiagnosztikai tesztek a kereskedelembe nehezen hozzáférhetőek és nem eléggé specifikusak.

Kezelés céljára 1970 óta a praziquantel nevű pyrazinoisoquinoline-származék a legjobban elérhető és hatásos eszköz a schistosomiasis ellen. Az optimális terápiás dózis 20 mg/ ttkg 6–8 óránként, étkezéstől függetlenül. *Sch. japonicum*-fertőzésnél egyszeri alkalmával 60 mg/kg összdózist is adtak már. A kezelés eredményességének ellenőrzésére havonta javasolt a széklet vagy vizelet kontrollvizsgálata. A praziquantel alkalmazása a páciensek 60–90%-ánál jelentősen csökkenti a férgek számát és a peteürítést. Második kúra után lesznek negatívak a pete kimutatására szolgáló vizsgálatok.

Központi idegrendszeri megbetegedéseknél corticosteroidokkal kombinálható a terápia.

Profilaktikus szempontból az antimaláriás hatásáról ismert *artemeter* a megfelelőbb, mivel képes a fiatal, 3–21 napos lárvák ún. schistosomulák elpusztítására.

Kombinálható praziquantellel a felnőtt férgek hatástalanítására. Az utóbbi időben néhány laboratóriumban különleges burokszerkezetű drog-toleráns férgeket figyeltek meg, ami gyógyszer-rezisztencia kialakulásával fenyeget.

A tartós prevenciót jelentő vakcina kifejlesztésére folyamatban vannak a próbálkozások. A schistosomulák tűnnek a legmegfelelőbb antigénforrásnak.

A vakcina és kemoprofilaxis kiterjedt megvalósítása mellett a köztigazda csigák előfordulási helyeinek felkutatása, egyéb környezetvédelmi és higiénés feladatok megoldása szükséges a parazita felszámolására irányuló program véghezviteléhez.

Sike Teodóra dr.

**Az anisakiasis albendazole kezelése.** Moore, D. A. J. és mtsai (Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospitals, London Anglia, e-mail: peter.chiodini@ucl.org [Dr. P. L. Chiodini]): Lancet, 2002, 360, 54.

Az anisakiasis az Anisakis nemetoda féreg lárva által okozott humán

megbetegedés. A parazita életciklusa tengeri állatokhoz kötött. Az emberi szervezetbe nyers hal fogyasztása útján jut a kórokozó.

A beszámoló egy 24 éves Hong Kong-i rezidens esetét ismerteti. A beteg 2001. januárban jelentkezett kb. 4 hete tartó bizonytalan hasi panaszok miatt: emésztési zavar, teltségérzés, étkezést követően jelentkező fájdalom. Irritabilis bél-szindrómának megfelelő kezelésre nem reagált. A szérumban az ion-, amiláz-, CRP-értékek normális szintet mutattak, viszont 2,94109/l eosinophiliát és 54/mm/h süllýedést észleltek.

A széklet bakteriológiai és parazitológiai vizsgálata negatívnak bizonyult, az elvégzett szerológiai próbák (Strongyloides, Schistosoma, Giardia, Fasciola és Helicobacter pylori, Entamoeba histolytica) közül csak egy korábban lezajlott enterális amoebiasis immunológiai jele volt megfigyelhető. Azonban az óvatosságból adott tinidazole-ra nem reagált a beteg.

A hasi UH-vizsgálat, gastrointestinális endoszkópia és a duodenalis biopszia egyaránt normális volt. Gnatostoma-infekció lehetősége miatt albendazole adásával próbálkoztak, napi 2400 mg dózissal 21 napig, közben várakozva a Gnatostoma és Anisakis szerológiai vizsgálat eredményére.

3 hét múlva a páciens állapotában drámai mértékű javulás következett be, és az eosinophilia  $0,7 \times 10^9$  a süllýedés pedig 36 mm/h-ra csökkent.

A Gnatostoma-fertőzés kimutatására szolgáló szerológiai vizsgálat negatív, ezzel szemben az Anisakis-fertőzés kimutatására szolgáló próba erősen emelkedett, 1:800 titerű ellenanyagszintet mutatott.

4 hónap elteltével a klinikai kép, az eosinophil sejtek száma, a vörösvérsejt-süllýedés normalizálódott, és az Anisakis szerológiai markerének títtere is jelentősen esett (1:100 értékre). Közben a rezidens hazautazott, és 2002. februárban frott levelében panasz- és tünetmentességről számolt be orvosainak.

Jelen esetben lárvát nem tudtak kimutatni, és a szerológiai próbánál nem zárható ki egyéb nematoda parazita antitestjének keresztreakciója sem.

A szerzők úgy vélik, hogy első alkalommal sikerült meggyőződniük az albendazole-terápia jótékony hatásáról anisakiasisban.

Sike Teodóra dr.

**Insecticiddel impregnált kutya-nyakörv hatása iráni gyermekek zoonotikus visceralis leishmania-**



**sisára: csoportos randomizált vizsgálat.** Mazloumi Gavgan, A. S. és mtsai (Dept. of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London, WC1E 745, Anglia [Dr. C. R. Davies], e-mail: Lancet, 2002, 360, 374-379.

Évente több, mint fél millió ember betegszik meg visceralis leishmaniasisban. Mintegy 70 endémiás ország van Latin-Amerikában, Afrikában, Európában és Ázsiában. Az utóbbi időben főként *L. infantum* fertőzés fordul elő. A házörző kutyák az elsődleges rezervoárok. Speciális vektora a *Phlebotomus*okhoz tartozó lepkészúnyog nősténye.

A humán megbetegedés jellemzői: láz, hepatosplenomegalia, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, hypergammaglobulinaemia, hypoalbuminaemia. A kezeletlen esetek fatális kimenetelűek. Azonban az *L. infantum* fertőzés rendszerint szubklinikusan zajlik, átmeneti humorális és protektív celluláris immunválaszt kiváltva.

A kezelés eddigi stratégiája ötvegyértékű antimonkészítmények adása, vektorkontroll és a beteg kutyák kiirtása volt.

Jelen közlemény a deltamethrinrel impregnált kutyanyakörv bevezetésének epidemiológiai hatásait ismerteti Észak-nyugat Irán területén. Az első randomizált vizsgálatot 2000. január 18. és március 19. között végezték 1-10 éves gyermekek körében 18 faluban. 9 településen bevezették a nyakörv használatát a házörző kutyáknál. Az eredményeket összehasonlítva értékelték a másik 9 kontrollfaluéval. A gyermekek 80%-ánál direkt agglutinációs teszt (DAT), 58%-nál leishmania bőrteszt (LST), egyidejűleg a kutyák direkt agglutinációs vizsgálatával történt. Az egy év múlva megismételt tesztek értékelése alapján gyermekek körében 53%-kal, kutyák körében 56%-kal csökkent a leishmania pozitív egyedek száma a nyakörvet alkalmazó falvakban. Az LST-érték nem változott a kezelés bevezetése után. Ennek oka a celluláris immunitás kialakulásának elhúzódó jellegében van.

A tanulmányban 5 táblázat szemlélteti a kezelt és kontrollként szereplő falvakban a megfigyelt gyermekek és kutyák vizsgálati eredményeinek statisztikai elemzését és grafikai ábrázolását.

Az első évben 1262 DAT, 744 LST történt a gyermekeknél, 409 DAT a kutyáknál a kezelt közösségekben, és kb. ugyanennyi a kontrollcsoportokban. Egy év múlva 1141 gyermeknél

DAT, 636 gyermeknél LST és 354 kutyánál DAT történt, kontroll kis eltéréssel hasonló a közölt profil szerint.

Az eredmények alapján megállapítható volt, hogy a nyakörv bevezetése nemcsak a kutyákat védi, hanem a *Leishmania infantum* átvitelének rizikóját is csökkenti.

Végül a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy ez a súlyos népegészségügyi probléma legegyszerűbben a kutyatulajdonosok segítségével lenne megoldható. Csökkenne az állami költségvetés terhelése, ha egyénileg megvásárolnák az impregnált nyakörvet.

Leishmaniasis elleni vakcina hiányában ez a legelérhetőbb lehetőség a betegség elhárítására.

Sike Teodóra dr.

**Új stratégiák a malária gyógyításában.** Kaisre, A. és mtsa (Tel.: 0228/2876838, Fax: 0228/2874330, e-mail: akaiseroparasit.med.uni-bonn.de): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1595-1600.

A világ népességének 40%-a malária (M-) endémiás területen él. A fertőzések 90%-a Afrika trópusi területein zajlik. Az M évente 300 millió embert betegít meg, a hiányzó immunitás következtében 700 000 gyermek hal meg. A *P. falciparum* és *P. vivax* törzsekkel szemben növekvő rezisztencia tapasztalható. További gond, hogy nincs profilaxis a *P. falciparum* sporozoit stádiuma ellen. *P. falciparum*-fertőzésben a kemoprofilaxisnak addig kell tartani, amíg teoretikusan nem juthat a parazita a májból a vérbe.

Az utóbbi években előrelépést jelentett a *P. falciparum* és más M törzsek genomsekvenciájának és a kezelés célstruktúrájának megismerése. Így irányult a schizontocid kemoterapeutikumok támadáspontja a parazita Hb-katabolizmusára a táplálékvacuolában és nukleinsav-anyagcserében.

A gyógyszerek legnagyobb csoportja a parazita hempolimeráz enzimét gátolja. A P. az enzimet membránkárosító hemmetabolitokkal igyekszik kiküszöbölni. A toxikus bomlástermékek a P. vakuolában tárolódnak. Az eddig ismert 4- és 8-aminochinolin és egyes phenantrenszármazékok (chinin, chloroquin, mefloquin, primaquin) mellett új gyógyszerkombinációk az artemether (Riamet) és lumefantrin jelentek meg a *P. falciparum* és a vegyes infekciók kezelésében. Mindkét szer 12 éves kortól alkalmazható. Az artemether támadáspontja a Hb-átalakulás gátlása a táplálékvacuolában, a lumefantrin

in a malariapigment képződését blokkolja. Mindkét anyag gátolja a parazita nukleinsav- és proteinszintézisét is. Farmakokinetikai különbségük: az artemether 2 órán belül felszívódik, demetilációval bomlik le, felezési ideje 2 óra. A lumefantrin felszívódása 2 óra múlva kezdődik, lebomlása debutilizáció útján történik, kiürülési ideje 2-3 nap.

A toxoplasmosis és AIDS kezelésében alkalmazott Melarone és a „prodrug” Proguanil szintén alkalmazható az M megelőzésében. Hatásmechanizmusuk a parazita pirimidinszintézisének gátlásán keresztül a légzés, ill. a folsav-bioszintézis gátlása. E készítményeket az utazás megkezdése előtt, ill. annak befejezését követő 7. napig kell adagolni. A Melarone-t ajánlják szövődmenyes M kezelésére is. A Proguanil származéka, a chlorguanil Dapsonnal kombinálva – a kezdeti tapasztalatok szerint – gátolja a parazita folsavszintézisét, s alkalmas a P-fertőzés kezelésére.

A terápiarezisztens M kezelésének újabb lehetőségét jelenti a klinikai kipróbálás szakában lévő fosmidomycin. Az antibiotikum gátolja a *P. falciparum* anyagcseréjében fontos isoprenoid biogenezist szabályozó enzimeket. A szer nagy adagban sem toxikus, per os és parenterálisan adagolva 5-7 nap után P-mentességet biztosít.

A gyógyszer molekuláris célstruktúrába juttatásának másik lehetősége a P. zsírsavanyagcseréjének gátlása. A dezinficiáló szerként ismert triclosan a P. zsírsavszintézisében szerepet játszó enzimet gátolja. A jövő legígéretesebb terápiájának látszik a parazita poliamin-anyagcseréjének célzott gátlása. A minden sejtben megtalálható poliaminok (putrescin, spermidin, spermin) DNS-hez kötődő sejtrészek. Bioszintézisüket szabályozó egyik enzimet, az ornitindekarboxiláz gátló készítményt az afrikai álomkór kezelésében alkalmazzák. A *P. falciparum* poliaminszintézis génjének kódolása után lehetővé vált más P. speciosekben is az enzim izolálása, szerkezetének vizsgálata, inhibitorok előállítása.

A *P. falciparum* spermidinszintézisének gátló anyagát *in vitro* sikerrel kipróbálták. A *P. falciparum* poliamin-anyagcseréjét kódoló további enzimek nukleinsav-szekvenciájának megismerése hasznos lehet sejtproliferációval járó betegségek kezelésében is. Az enzimeket szabályozó géneket növényekben is megtalálták, emberben nem. Ezért reményt kelt a spermidinmetabolizmus génjének bénítása a terápiarezisztens M leküzdésében.

Holländer Erzsébet dr.



A „Gyermek – Áldás” Alapítvány Kuratóriuma pályázatot hirdet 2003–2004. évre. A *humán reprodukció és fertilitás kutatásával foglalkozó szakemberek* 100–400 ezer támogatásra számíthatnak.

Pályázati lehetőségek:

1. *Ösztöndíj* (adómentes külföldi vagy belföldi tanulmányutakra).
2. *Részvétel nemzetközi kongresszusokon*, ha azok fő profilja a reprodukció, meddőség, in vitro fertilizáció. Adómentes útiköltség, részvételi díj, szállásköltség támogatása utólagos elszámolási kötelezettséggel.

A pályázat feltétele:

Elfogadott és visszaigazolt tanulmányút vagy előadás. Utólagos költségigazolási bizonylat ellenében is pályázható a támogatás, amennyiben a pályázó a kongresszus után az előadás szövegét, a kongresszusról készített beszámolóját 4 példányban az alapítvány kuratóriumi elnökének eljuttatja.

A kuratórium a beérkezett pályázatokot évi rendes ülésén bírálja el, előzetesen felkért szakértők javaslatait figyelembe véve.

Az 1. és 2. pontban kiírt pályázathoz a kuratórium elnökétől beszerzett pályázati űrlapot kell kitölteni, melyet 4 példányban, az előadás összefoglalójával szükséges a pályázathoz csatolni. A kongresszus után költségelszámolást illetve az ösztöndíjak után részletes beszámolót kell készíteni, melyet a kuratórium szakfolyóiratokban is megjelentethet.

Jelentkezni lehet:

Prof. Dr. Csaba Imre  
kuratóriumi elnöknél,  
7636 Pécs, Kis-réti u. 5.

**Fővárosi Szent László Kórház III.** Belgyógyászati Osztályának (Hepatológia – Gasztroenterológia) „Májbetegéért” Alapítványa rendezti a **VIII. Májnapot** a Magyar Gasztroenterológiai Társaság támogatásával.

Időpont: 2003. május 9.

Helyszín:

Semmelweis Egyetem NET Díszterem  
Budapest VIII., Nagyvárad tér 4.

Program:

9<sup>30</sup> Prof. Dr. Kéri Ágnes: Növényi hatóanyag tartalmú készítmények alkalmazása a máj- és epebetegségek kezelésében

10<sup>00</sup> Prof. Dr. Simon László: Helicobacter fertőzés és ulcus betegség jelentősége idült májbetegségek mellett

10<sup>30</sup> Prof. Dr. Nemesánszky Elemér: Krónikus vírushepatitisek: változatos klinikai kép, egyre bővülő diagnosztikus és terápiás lehetőségek

11<sup>00</sup> Dr. Szlávik János: Védőoltások csökkent védekezőképességű felnőttek részére (különös tekintettel a májbetegségekre)

11<sup>30</sup> Dr. Nebenführer László: Májbetegségeket kísérő bőrtünetek és bőrbetegségek

12<sup>00</sup>–13<sup>00</sup> Ebédszünet

13<sup>00</sup> Dr. Nyirkos Péter: Gombás infekciók a szervezetben kívül és a szervezeten belül

13<sup>30</sup> Prof. Dr. Szalay Ferenc: Májbetegségek genetikai háttere (mi is a hajlam?)

14<sup>00</sup> Dr. Káli Gábor: Hepaticus encephalopathia és májkóma

14<sup>30</sup> Dr. Budai József: Májbetegségek neurológiai tünetei

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** következő közös programját. 2003. május 5-én (hétfőn) 14<sup>30</sup> kezdettel tartja. Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

– Dr. Török Irén: Változások a szemészeti ambulancián

– Dr. Tónay Gabriella: Glaucoma diagnosztikai és kezelési lehetőségei szemészeti osztályunkon

– Dr. Dósa Gyöngyvér: Szemészeti ultrahangdiagnosztikai és biometriai vizsgálatok

– Dr. Fűrjes Éva: Új terápiás lehetőségeink frekvencia kétszeresített dióda pumpált szilárdtest szemfenéki és capsulotomiás iridotomiás Nd YAG lézerekkel

– Dr. Vén Emőke, Dr. Vogt Ferenc: Mikrosebészeti eljárásaink, új műtéti technikák

– Dr. Szalai László: Gondolatok a Párizsban töltött tanulmányútról  
Megjelenésére feltétlenül számítunk.

A **Magyarok Nemzetközi Orvostudományi Akadémiájának** célja, hogy összefogja a világ magyar származású vagy nem magyar, de a szervezethez csatlakozni kívánó orvos-egészségügyi szakembereit.

Főbb törekvései:

- az oktatás, kutatás és betegellátás fejlődésének elősegítése,
- hazai és határon túli szakemberek támogatása,
- a magyar orvosi szaknyelv ápolása,
- nagyjainknak emléket állító pályázatok indítása.

Kérünk minden érdeklődő kollégát, hogy mielőbb jelentkezzen új tagsági vagy tag-megújítási nyomtatványunkért.

(Tagsági díj: hazai orvosok 3000 Ft/év; egyetemisták, nyugdíjasok 500 Ft/év, átutalási számlaszám: ABN Amro Bank Rt. WHMA 10200830-32315475-00000000)

Jelentkezni lehet:

Dr. Rosivall László elnök titkárságán  
(1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.)  
e-mail: rosivall@net.sote.hu  
tel: (36-1) 2-100-100  
fax: (36-1) 2-102-956

## Meghívó

**Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete és a Sümegi Kórház** 2003. augusztus 29–31. rendezi meg Sümegen a **IV. Sümegi Orvosi Napokat** családorvosok, kórházi és klinikai szakorvosok számára.

A konferencián ismert szakemberek tartanak előadást a kardiológia, gasztroenterológia, hepatológia és a pszichiátria, továbbá az orvos és jog területébe tartozó, a gyakorlat számára fontos kérdésekről. Van lehetőség e témakörökben szabad előadások megtartására is, 10 perces időtartammal.

Tudományos célú érdeklődés:

Prof. Dr. Fehér János, Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Belklinikája  
(1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,  
Tel./fax: (06-1) 317-4548,  
e-mail: feher@bel2.sote.hu).

Jelentkezés és szállásfoglalás:

Schafer Mária Intermedikons Kft.,  
1458 Budapest 97, Pf. 32.  
Tel./fax: (06-1) 215-8039  
Mobil: (06-30) 9846-954

Előadások bejelentésének határideje:  
2003. május 31.

Az előadás bejelentéséhez kérjük megküldeni az előadás 10–15 soros összefoglalóját (kinyomtatva és floppy lemezen) is.



# PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**A BM Központi Kórház és Intézményei** – Budakeszi úti részlegébe – *Reumatológiai Osztályára* szakorvost keres.

A munkakör betöltésének feltételei:

- általános orvosdoktori diploma
- reumatológia szakorvosa szakképesítés
- magyar állampolgárság
- egészségi alkalmasság
- büntetlen előélet

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- diploma és szakorvosi szakképesítés, valamint egyéb képzettséget, ismeretet tanúsító okiratok másolata
- OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás) másolata
- MOK tagság igazolása
- működési nyilvántartásba vétel 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 (1071 Budapest, Városligeti fásor 9–13.)

Az **Arany Alkony Kht. Csepeli Idősothona** felvételre keres területi ellátási kötelezettség nélküli *házi*orvost.

Pályázati feltételek: a 4/2000. (II. 25.) Eü.M rendelet 11. § (1), (2) bekezdésében foglalt képesítési előírások.

Jelentkezni a képesítést igazoló okmányok, szakmai önéletrajz, egyéb végzettséget igazoló dokumentumok benyújtásával lehet.

Bérezés megegyezés szerint.

Jelentkezési határidő a megjelenéstől számított 15 napon belül.

Pályázatok benyújtása: *Juhászné Vermes Katalin* (Arany Alkony Idősek Otthona 1214 Budapest, Tejtűt u. 1.)

**A Mezőtúr Városi Kórház – Rendelőintézet** igazgatósága felvételt hirdet

*Belgyógyászati Osztályára:*

– osztályvezető főorvos (pályázattal),

– 2 fő osztályos orvos

*Sebészeti Osztályára:*

– 2 fő osztályos orvos részére.

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Lakás megoldható.

Jelentkezni lehet *Dr. Szappanos László* igazgató főorvosnál személyesen (cím: 5400 Mezőtúr, Kossuth L. út 7–11.) vagy az (06-56) 550-473 telefonszámon, illetve a [mkorhaz@velnet.hu](mailto:mkorhaz@velnet.hu) internetes címen.

A **Pécsi Tudományegyetemen** újonnan kialakított **III. sz. Belgyógyászati Klinika** igazgatója (7632 Pécs, Akác u. 1.) pályázatot

hirdet 2 fő *belgyógyász* szakorvos részére. Gasztroenterológus és/vagy kardiológus szakvizsga és angol nyelvtudás előnyt jelent.

Pályázati feltételek:

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

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány,
- diploma és szakvizsgabizonyítvány(ok) másolata.

Az állás azonnal betölthető.

Részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Prof. Dr. Nagy Lajos igazgatónál* a (06-72) 536-881-es telefonszámon.

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára* 2 fő *belgyógyász* szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

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

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *dr. Elek Attila* igazgató főorvostól [2750 Nagykovács, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára* *gasztroenterológus-belgyógyász* szakorvos részére.

A szakorvos feladata a belgyógyászati osztályon történő munkavégzés mellett a járóbeteg gasztroenterológiai szakrendelés ellátása is.

Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány,

– diploma és szakvizsga bizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított,
- házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *dr. Elek Attila* igazgató főorvostól [2750 Nagykovács, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztály Kardiológiai Részlegén* kardiológus szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

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

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
  - kiemelt bérezés,
  - szolgálati lakás biztosított.
- A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *dr. Elek Attila* igazgató főorvostól [2750 Nagykovács, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]

**Nagykőrösi Városi Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztályára* *neurológus* szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

- orvos diploma,
- magyar állampolgárság,
- MOK tagság igazolása,
- közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

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

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető,
- kiemelt bérezés,
- szolgálati lakás biztosított.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *dr. Elek Attila* igazgató főorvostól [2750 Nagykovács, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761]



# MEDICINA KÖNYVKIADÓ

## ajánlata



Kathryn M. Lewis

### Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 2780 Ft

### 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.

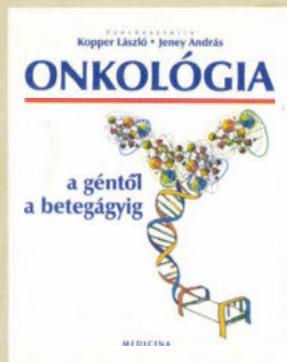
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

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

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



# A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



## Onkológia – a géntől a betegéig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

## Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

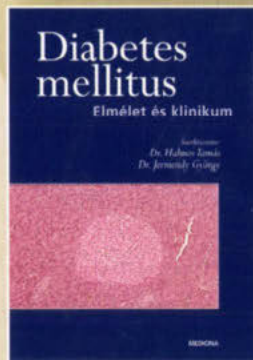
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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